

BI

Find: A Loan for Me Powered by GetSmart.com

Refinancing Second Mortgage Debt Consolidation

Delphion Intellectual Property Network
 Search & Research

Home | Search | Order | Shopping Cart | Login | Site Map | Help



JP4334357A2: ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

[View Images \(1 pages\)](#) | [View INPADOC only](#)

Country: **JP Japan**

Kind:

Inventor(s): **HOSODA AKIHIKO
TANABE NAOKO
NAKAYAMA TAKAHIDE
SEKINE YASUO
SHIBATA MASAHIRO
INABA JIRO
TAKASAKI KAZUHIKO**

Applicant(s): **FUJIREBIO INC**
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Issued/Filed Dates: **Nov. 20, 1992 / May 2, 1991**

Application Number: **JP1991000128256**

IPC Class: **C07C 233/57; A61K 31/445; A61K 31/495; A61K 31/55; C07C 49/35;
C07C 69/74; C07C 69/757; C07C 271/38; C07C 317/24; C07C 317/44;
C07D 205/04; C07D 207/16; C07D 207/48; C07D 211/60; C07D 211/62;
C07D 211/96; C07D 223/06; C07D 225/02; C07D 243/04; C07D 401/06;
C07D 413/06; C07D 417/06; A61K 31/16; A61K 31/165; A61K 31/185;
A61K 31/19; A61K 31/195; A61K 31/215; A61K 31/22; A61K 31/235;
A61K 31/255; A61K 31/395; A61K 31/40;**

Abstract: **Purpose:** To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity-inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.
Constitution: A compound of formula I [X is COR1, CO2R2, SO2R3, etc., (R1-R3 are H, 1-15C hydrocarbon, etc.); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue, -D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.); n is 0,1; C is -OR9, -N(R10)(R11) (R9 is 1-10C hydrocarbon; R10, R11 can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzyloxycarbonylpiperidine-2-carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E2-(W)n-C(E2 is the same as E1) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30°C.
 COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

Family: [Show known family members](#)

Other Abstract Info: **DERABS C93-005522 DERC93-005522**

BI

Foreign References: (No patents reference this one)



Nominate this invention for the Gallery...


Alternative Searches

 Patent Number

 Boolean Text

 Advanced Text

Browse

 U.S. Class by title

 U.S. Class by number

TDB
IBM Technical Disclosure Bulletin

[Privacy](#) | [Legal](#) | [Gallery](#) | [IP Pages](#) | [Advertising](#) | [FAQ](#) | [Contact Us](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-334357

(43) 公開日 平成4年(1992)11月20日

(51) Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 0 7 C 23/57		7106-4H		
A 6 1 K 31/415	A A M	7252-4C		
		7252-4C		
		7252-4C		
C 0 7 C 49/35		7330-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-128256

(22) 出願日 平成3年(1991)5月2日

(71) 出願人 000237204

富士レボ株式会社
東京都新宿区西新宿2丁目7番1号

(72) 発明者 細田 昭彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ボ株式会社内

(72) 発明者 出辺 直子

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ボ株式会社内

(72) 発明者 中山 敬英

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ボ株式会社内

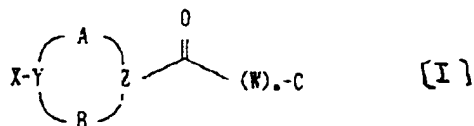
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

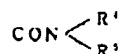
(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻害するアシル誘導体を提供する。

* (構成) 一般式 (1) で表わされる酵素阻害作用を有するアシル誘導体。



式XはCOR¹, CO₂R², SO₂R³,



を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす(具体的には、A A Z Bで表わされる環はピペリジン、ピロリジン、アザチノン、ピペラジン、ホモピペラジ

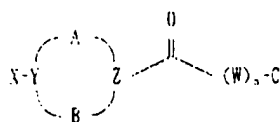
ン、8-アザシクロオクタン等の環である)。又WはN端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、nは0又は1である。CはOR⁶又は-N(R⁷)(R⁸)を表わす。]

【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用がいっそう増強された化合物であり抗痴呆剤特に抗健忘症剤としての効果が期待される。

〔特許請求の範囲〕

〔請求項1〕 一般式

*〔化1〕



で表わされる化合物

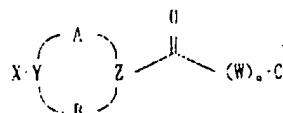
式中

$$\text{XはCOR}^1, \text{CO}_2\text{R}^2, \text{SO}_2\text{R}^3, \text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array} \text{を表わし、}$$

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及び R^5 は同一もしくは相異な
って水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数
1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香
族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もし
くは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単
結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチ
レン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3の
ポリメチレン基を表わす。Wはアミノ酸残基又は-D-
α-グルタミン酸残基を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、
アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水
素環、又は-C(R⁶)(R⁷)-N(R⁸)-を表わす。 $\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ は同
一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されて
いても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わ
す。また-C(R⁶)(R⁷)-N(R⁸)-は一体となって4から6員環を形成し、
該環基はイオン原子を含んでいても良い。nは0又は1
である。Cは-O(R⁹)-N(R¹⁰)(R¹¹)を表わし、 R^9 は芳香族
で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若し
くは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5
から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基
又は複素環式基を表わす。 R^{10} 及び R^{11} は一体とな
って置換されていても良い環基を有する。で示され
るアシル誘導体。

〔請求項2〕 前記化1において、Cが-O(R⁹)である
アシル誘導体。

〔請求項3〕 前記化1において、Cを構成するR⁹が
炭素数1から10の直鎖状、若しくは分岐鎖状の飽和炭素



で表わされる化合物

式中

$$\text{XはCOR}^1, \text{CO}_2\text{R}^2, \text{SO}_2\text{R}^3, \text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array} \text{を表わし、}$$

〔0003〕 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及び R^5 は同一もしくは相異な
って水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数
1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香
族炭化水素基、複素環式基を表わす。 R^{10} 及び R^{11} は
一体となって置換されていても良い環基を有する。で
示されるアシル誘導体。

※化水素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

〔請求項4〕 前記化1において、 R^9 がメチル基、エ
チル基、n-プロピル基である請求項1、請求項2又は請
求項3記載のアシル誘導体。

〔請求項5〕 前記化1において、Cが-N(R¹⁰)(R¹¹)
であるアシル誘導体。

〔請求項6〕 -N(R¹⁰)(R¹¹)が一体となって4
から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原
子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基
で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のア
シル誘導体。

〔請求項7〕 -N(R¹⁰)(R¹¹)がピロリジン、チ
アゾリジン、2-ホルミル-ピロリジン、4-ホルミル-
チアゾリジン、2-ホルミル-アゼチジン、アゼチジ
ン、ピペリジン、モルホリン又はチオモルホリンである
請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

〔請求項8〕 前記化1において、Y、A、Z及びB¹
を以て形成される環状構造が3から8員環である請求
項1記載のアシル誘導体。

〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕

〔産業上の利用分野〕 本発明はプロリルエンドペプチダ
ーゼ(Prolyl endopeptidase)以下“PEP”と略称する。)活性阻害作用を有する一般
式

〔0002〕

〔化1〕

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

【0004】Wはアミノ酸残基又は-D-CO-を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は-C(R⁴)(R⁵)-N(R⁶)-を表わす。

【0005】R¹、R²、R³は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また-C(R⁴)(R⁵)-N(R⁶)-は一体となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

【0006】nは0又は1である。

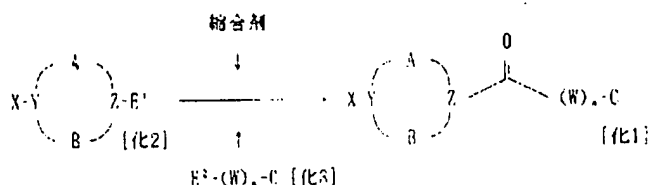
【0007】Cは-OR⁷、-N(R⁸)(R⁹)-を表わし、R⁷は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす。R¹⁰及びR¹¹は一体となって置換されていても良い環基を有する、で

示されるアシル誘導体に関する。

【0008】

【従来の技術】PEPは、バソプレシンの如き、プロリジンをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。一方、バソプレシンは脳内において、バソプレシンを（脳内に）投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され（Nature, 212, 1484 (1966)）、その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、PEPを阻害させるか、あるいは、脳内のバソプレシンを直接与えるかの方法を採用することができる。近年、バソプレシンの関与した健

（反応）



【0015】（式中、E¹又はE²は同一又は相異なって水素原子又はカルボキシ基を表わし、A、B、C、W、X、Y、Z及びnは前記と同じである。）本反応は、前記式化2で表わされる化合物と前記式化3で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

【0016】本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキシカルボニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アゼチジン-2-カル

ボン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(シクロベンチルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ブトキシカルボニル)-ビ

【0009】さらに、PEP阻害を示す化合物にはHIV台胞体形成抑制作用を有することも報告されており（特開平2-124818）、抗HIV剤としての可能性も示唆されている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来知られている前記ピロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、PEP活性阻害作用を有するものの、まだ十分な臨床上の効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、PEP活性阻害剤の活性増強を目的とし、鋭意研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いPEP活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0012】本発明化合物は、抗健忘剤、脳循環改善剤、抗HIV剤、PEP活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシル誘導体に関するものである。

【0013】以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

【0014】

【化2】

10

30

30

44

 \mathcal{E}_L

酸、 $\text{L}-1-(\text{クロチルオキシカルボニル})-1-\text{アザ}$
 $\text{-シクロオクタン}-3\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{L}-1-(\text{シクロ}$
 $\text{ヘキシルメチルオキシカルボニル})-1-\text{アザ}-\text{シクロ}$
 $\text{オクタン}-2\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-2-(\text{メトキシ}$
 $\text{カルボニル})-\text{シクロプロパンカルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-$
 $2-(\text{プロピルオキシカルボニル})-\text{シクロブタンカル}$
 ボン酸 、 $\text{トランス}-3(\text{ベンジルオキシカルボニル})-$
 シクロブタンカルボン酸 、 $\text{トランス}-2(4\text{-クロロ-}$
 $\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロペンタンカルボ}$
 ン酸 、 $\text{シス}-3-(n\text{-ブトキシカルボニル})-\text{シクロペ}$
 ンタンカルボン酸 、 $\text{トランス}-2-(\text{ベンジルオキシカル}$
 $\text{ボニル})-\text{シクロヘキサンカルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-3$
 $(\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサンカルボ}$
 ン酸 、 $\text{トランス}-4(\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シク}$
 ロヘキサンカルボン酸 、 $\text{トランス}-4-(2\text{-クロロ-}$
 $\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-}$
 カルボン酸 、 $\text{トランス}-4-(3\text{-クロロ-ベンジルオ}$
 $\text{キシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、
 $\text{シス}-4-(4\text{-クロロ-ベンジルオキシカルボニル})-$
 $\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-4-$
 $(2\text{-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロ}$
 $\text{ヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{シス}-4-(3\text{-フルオロ-}$
 $\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-}$
 カルボン酸 、 $\text{シス}-4-(4\text{-フルオロ-ベンジルオキシ}$
 $\text{カルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 ト
 $\text{ランス}-4-(2\text{-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル})-$
 $\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-4-$
 $(3\text{-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロ}$
 $\text{ヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-4-(4\text{-ブ}$
 $\text{ロモ-ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1$
 -カルボン酸 、 $\text{シス}-4-(2\text{-トリフルオロメチル-}$
 $\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カル}$
 ボン酸 、 $\text{シス}-4-(3\text{-トリフルオロメチル-ベン}$
 $\text{ジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボ}$
 ン酸 、 $\text{トランス}-4-(4\text{-トリフルオロメチル-ベン}$
 $\text{ジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボ}$
 ン酸 、 $\text{トランス}-4-(2\text{-メトキシ-ベンジルオキシ}$
 $\text{カルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 ト
 $\text{ランス}-4-(3\text{-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル})-$
 $\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{シス}-4-$
 $(4\text{-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロ}$
 $\text{ヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-4-(2\text{-ニトロ-}$
 $\text{ベンジルオキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-}$
 カルボン酸 、 $\text{トランス}-4-(3\text{-ニトロ-ベンジル}$
 $\text{オキシカルボニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン}$
 酸 、 $\text{トランス}-4-(4\text{-ニトロ-ベンジルオキシカルボ}$
 $\text{ニル})-\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-$
 $4-(2\text{-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル})-$
 $\text{シクロヘキサン}-1\text{-カルボン酸}$ 、 $\text{トランス}-4-$
 $(3\text{-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル})-\text{シク}$

7

8

ロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-フェノキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサ-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,6-ジクロロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3-エトキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-3-(オクチルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(アリルオキシカルボニル)-シクロオクタンカルボン酸、トランス-5-(ネオペンチルオキシカルボニル)-シクロオクタンカルボン酸、L-1-(メタンスルホニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(メタンスルホニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(エタンスルホニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸、L-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(トリフルオロメタンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(シクロペンタンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン-1-スルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ヘプタン-1-スルホニル)-ピロリジン-1-カルボン酸、L-1-(2-フェノキシプロパンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(5-ヘキゼンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-クロロベンゼンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-シアノベンゼンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-メトキシベンゼンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ヒ-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-フェニルプロパンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-フェニルプロパンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-フェニルチオプロパンスルホニル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(シンナミルスルホニル)-ホモピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ヒ-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-ホモピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン

10

20

30

40

50

1-スルホニル)-ホモピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ホモピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(トリフルオロメタンスルホニル)-1-アザシクロオクタン-4-カルボン酸、L-1-(イソキノリン-5-スルホニル)-1-アザシクロオクタン-5-カルボン酸、トランス-2-(4-プロモベンゼンスルホニル)-シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(キノリン-8-スルホニル)-シクロペンタンカルボン酸、トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフタレン-1-スルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(E-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-シクロヘプタンカルボン酸、L-1-(ホルミル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(ピバロイル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-シクロヘキシルアセチル-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-アセチル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-プロピオニル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-ブチル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-イソブチル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-バトリル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-イソバレリル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-ピバロイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-ヘキサノイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-ヘプタノイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-オクタノイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-ノナノイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-デカノイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロペンタンカルボニル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロヘキサンカルボニル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロヘプタンカルボニル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロペンチルアセチル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロヘキシルアセチル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-アクリロイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-プロピオイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-クロトノイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-シンナモイル-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-クロロ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-クロロ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-ニトロ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-ニトロ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-ニトロ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-プロモ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-プロモ-シンナモイル)-ピロリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-プロモ-シンナモイル)

ル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-メトキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (フェニルチオアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-クロロフェニルチオアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-フェニルブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-クロロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (5-フェニルペンタノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (ベンザルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-クロロベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-クロロベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-アミノベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-シアノベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-フェノキシベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-フェニルベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (フロイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-チオフェンカルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (ニコチノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (イソニコチノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (キノリン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (イソキノリン-1-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (イソキノリン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (ピロール-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (ピラジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (1-ベンジルオキシカルボニル) - ビペリジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (1-ベンジルオキシカルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (1-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-ニトロ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-メトキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-メトキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-フェノキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 -

(2-シアノ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-トリフルオロメチル-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-ベンジルオキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3, 4-ジクロロ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3 - (3-ピリジル) - アクリロイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (フェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (ジフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (2-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (フェノキシアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (3, 5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-メトキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4-アミノブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - (4 - (N-フェニル-アミノ) - ブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1 - 1 - (シンナモイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1 - 1 - (2-クロロシンナモイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1 - 1 - (1-ナフトイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1 - 1 - (2-ナフトイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1 - 1 - (3-フェニルプロピオニル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、1 - 1 - (4-フェニルブチリル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸、(L) - 1 - フェノキシアセチル-ホモビペリジン-3-カルボン酸、(L) - 1 - フェニルチオアセチル-ホモビペリジン-4-カルボン酸、トランス-3 - (シクロヘキシルアセチル) - シクロブタンカルボン酸、トランス-2 - (シクロヘキサンカルボニル) - シクロペンタンカルボン酸、トランス-3 - (チオフェン-2-カルボニル) - シクロペンタンカルボン酸、4 - (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4 - (シンナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4 - (2-クロロ-シンナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4 - (1-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4 - (2-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸、4 - (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4 - (シンナモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4 - (2-クロロ-シンナモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4 - (1-ナフトイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4 - (2-ナフトイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4 - (3-フェニルプロピオニル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4 - (シンナモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4 - (2-ク

10

5

14

10

37

30

46

5

モイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (N-
 (2-クロロ-シンナミル) - カルバモイル) - シク
 ロヘプタン-1-カルボン酸、4- (N-フェニルカル
 バモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-
 (N- (2-クロロフェニル) カルバモイル) - シクロ
 ヘプタン-1-カルボン酸、4- (N- (3-クロロフ
 エニル) カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4- (N- (2-ブロモフェニル) カルバモイル)
 - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4- (N- (3-メトキシフェニル) カルバモイル) - シクロヘプ
 タン-1-カルボン酸、4- (N-メチル-N-ベンジ
 ル) カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン
 酸、4- (N- (1-ナフチル) - カルバモイル) - シク
 ロヘプタン-1-カルボン酸、4- (N- (2-ナフ
 チル) - カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロオク
 タン-1-カルボン酸、4- (N- (2-クロロベンジ
 ル) - カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン
 酸、4- (N- (3-クロロベンジル) - カルバモイル)
 - シクロオクタン-1-カルボン酸、4- (N- (4-クロ
 ロベンジル) - カルバモイル) - シクロオク
 タン-1-カルボン酸、4- (N-シンナミル-カルバ
 モイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4- (N-
 (2-クロロ-シンナミル) カルバモイル) シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、4- (N-フェニルカル
 バモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-
 (N- (2-クロロフェニル) - カルバモイル) - シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、4- (N- (3-クロロ
 フェニル) - カルバモイル) - シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、4- (N- (4-クロロフェニル) - カルバ
 モイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4- (N-
 (2-ブロムフェニル) - カルバモイル) - シクロオ
 クタン-1-カルボン酸、4- (N- (3-メトキシフ
 エニル) - カルバモイル) - シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、4- (N-メチル-N-ベンジル カルバモイ
 ル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4- (N-
 (1-ナフチル) - カルバモイル) - シクロオクタン-
 1-カルボン酸、4- (N- (2-ナフチル) - カルバ
 モイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5- (N-
 ベンジル-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、5- (N- (2-クロロ-ベンジル) - カル
 バモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-
 (N- (3-クロロ-ベンジル) - カルバモイル) - シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、5- (N- (4-クロ
 ロ-ベンジル) - カルバモイル) - シクロオクタン-1-
 カルボン酸、5- (N-シンナミルカルバモイル) -
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5- (N- (2-クロ
 ロ-シンナミル) - カルバモイル) - シクロオクタン
 -1-カルボン酸、5- (N-フェニルカルバモイル)
 - シクロオクタン-1-カルボン酸、5- (N- (2-クロ

10

30

30

45

54

ベンジルオキシカルボニル) - ビベリジン、4 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベリジン、4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベリジン、4 - (3, 4 - ジクロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベリジン、4 - (2, 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベリジン、4 - (9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル) - ビベリジン、4 - (クロチルオキシカルボニル) - ビベリジン、1 - 3 - (t - ブトキシカルボニル) - ホモビベリジン、1 - 3 - (クロチルオキシカルボニル) - ホモビベリジン、1 - 4 - (ネオベンチルオキシカルボニル) - 1 - アザ - シクロオクタン、1 - 5 - (シクロペンチルオキシカルボニル) - 1 - アザ - シクロオクタン、1 - (メトキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (エトキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (t - ブトキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - クロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - クロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - クロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - プロモ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - プロモ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - プロモ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - メトキシ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - ニトロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - ニトロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - ニトロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2 - フェノキシベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3 - フェノキシベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (4 - フェノキシベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2, 6 - ジクロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (3, 4 - ジクロロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (2, 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (クロチルオキシカルボニル) - ビベラジン、1 - (t - ブトキシカルボニル)

ホモビペラジン、1- (アリルオキシカルボニル) -ホモビペラジン、1- (3-クロロベンジルオキシカルボニル) -ホモビペラジン、1- (シンナミルオキシカルボニル) -ホモビペラジン、1- (1-ナフチルオキシカルボニル) -ホモビペラジン、1- (エトキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (シクロヘキシルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (3-プロモベンジルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (プロピルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (アリルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (2-クロロベンジルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1-2- (メタンスルホン) -アゼチジン、3- (メタンスルホン) -アゼチジン、3- (エタンスルホン) -アゼチジン、1-2- (ベンゼンスルホン) -アゼチジン、1-2- (シクロペンタンスルホン) -ピロリジン、1-2- (2-メチル-ベンゼンスルホン) -ピロリジン、1-3- (ベンゼンスルホン) -ピロリジン、1-2- (ブタンスルホン) -ピペリジン、1-2- (4-メチルベンゼンスルホン) -ピペリジン、1-3- (ペンゼンスルホン) -ピペリジン、1-3- (ペンタンスルホン) -ピペリジン、4- (メタンスルホン) -ピペリジン、4- (ベンゼンスルホン) -ピペリジン、4- (ノールエンズルホン) -ピペリジン、4- (ノールエンズルホン) -ピペリジン、4- (ナフタレン-1-スルホン) -ピペリジン、4- (ナフタレン-2-スルホン) -ピペリジン、4- (キノリン-8-スルホン) -ピペリジン、4- (イソキノリン-5-スルホン) -ピペリジン、4- (4-クロロ-ベンゼン-スルホン) -ピペリジン、4- (3-ニトロ-ベンゼン-スルホン) -ピペリジン、4- (トリフルオロメタンスルホン) -ピペリジン、1- (メタンスルホン) -ホモビペリジン、1- (トリフルオロメタンスルホン) -ホモビペリジン、1- (4-メチルベンゼンスルホン) -ホモビペリジン、1- (4-プロモベンゼンスルホン) -ホモビペリジン、4- (ベンゼンスルホン) -1-アザ-シクロオクタン、4- (ナフタレン-1-フルホン) -1-アザ-シクロオクタン、4- (ナフタレン-2-スルホン) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ベンゼンスルホン) -1-アザ-シクロオクタン、5- (4-クロロベンゼンスルホン) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフタレン-1-スルホン) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフタレン-2-スルホン) -1-アザ-シクロオクタン、1- (メタンスルホン) -ビペラジン、1- (ベンゼンスルホン) -ビペラジン、1- (4-メチ

ルベンゼンスルホン) -ビペラジン、1- (2-メチルベンゼンスルホン) -ビペラジン、1- (ナフタレン-1-スルホン) -ビペラジン、1- (ナフタレン-2-スルホン) -ビペラジン、1- (キノリン-8-スルホン) -ビペラジン、1- (イソキノリン-5-スルホン) -ビペラジン、1- (4-クロロ-ベンゼン-スルホン) -ビペラジン、1- (3-ニトロ-ベンゼン-スルホン) -ビペラジン、1- (トリフルオロメタンスルホン) -ビペラジン、1- (メタンスルホン) -ホモビペラジン、1- (ベンゼンスルホン) -ホモビペラジン、1- (4-メチルベンゼンスルホン) -ホモビペラジン、1- (2-メチルベンゼンスルホン) -ホモビペラジン、1- (ナフタレン-1-スルホン) -ホモビペラジン、1- (ナフタレン-2-スルホン) -ホモビペラジン、1- (キノリン-8-スルホン) -ホモビペラジン、1- (イソキノリン-5-スルホン) -ホモビペラジン、1- (4-クロロ-ベンゼン-スルホン) -ホモビペラジン、1- (3-ニトロ-ベンゼン-スルホン) -ホモビペラジン、1- (トリフルオロメタンスルホン) -ホモビペラジン、1-2-アセチルアゼチジン、1-2-プロパノイルアゼチジン、1-3-ビバロイルアゼチジン、3-シクロペンタンカルボニルアゼチジン、3-ベンゾイルアゼチジン、1-2-ホルミル-ピロリジン、1-2-シンナモイルピロリジン、1-3-シクロヘキシルアセチルピロリジン、1-3- (3-フェニルプロピオニル) -ピロリジン、1-3- (1-ナフトイル) -ピロリジン、1-2-アセチル-ビペリジン、1-2-ベンゾイル-ビペリジン、1-3-ベンゾイル-ビペリジン、1-3-フェニルアセチル-ビペリジン、1-3-デカノイル-ビペリジン、1-3- (4-アミノ-ブタノイル) -ビペリジン、1-3- (チオフェン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-ホルミル-ビペリジン、4-アセチル-ビペリジン、4-プロピオニル-ビペリジン、4-ブチル-ビペリジン、4-イソブチル-ビペリジン、4-バレリル-ビペリジン、4-イソバレリル-ビペリジン、4-ビバロイル-ビペリジン、4-ヘキサノイル-ビペリジン、4-ヘプタノイル-ビペリジン、4-オクタノイル-ビペリジン、4-ノナノイル-ビペリジン、4-デカノイル-ビペリジン、4-シクロペンタンカルボニル-ビペリジン、4-シクロヘキサノイルカルボニル-ビペリジン、4-シクロヘプタンカルボニル-ビペリジン、4-シクロペンチルアセチル-ビペリジン、4-シクロヘキシルアセチル-ビペリジン、4-アクリロイル-ビペリジン、4-プロピオロイル-ビペリジン、4-クロトノイル-ビペリジン、4-シンナモイル-ビペリジン、4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン、4- (3-クロロシンナモイル) -ビペリジン、4- (4-クロロシンナモイル) -ビペリジン、4- (2-ニトロシンナモイル) -ビペリジン、4-

(3-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-シアノシンナモイル)-

ビベリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-(3-ピリジル)-

アクリロイル)-ビベリジン、4-(フェニルアセチル)-ビベリジン、4-(ジフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、4-(2-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベリジン、4-(フェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルブチル)-ビベリジン、4-(4-フェニルブチル)-ビベリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(5-フェニルペンタノイル)-ビベリジン、4-(ペンザルアセチル)-ビベリジン、4-ベンゾイル-ビベリジン、4-(2-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-アミノベンゾイル)-ビベリジン、4-(4-シアノベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェニルベンゾイル)-ビベリジン、4-(フロイル)-ビベリジン、4-(2-チオフェンカルボニル)-ビベリジン、4-(ニコチノイル)-ビベリジン、4-(イソニコチノイル)-ビベリジン、4-(キノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベリジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン)-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-

ル)-ビベリジン、4-(1-ナフトイル)-ビベリジン、4-(2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-アミノ-ブチリル)-ビベリジン、4-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベリジン、L-3-ビバロイル-ホモビベリジン、L-3-シンナモイル-ホモビベリジン、L-4-(n-ヘキサノイル)-ホモビベリジン、L-4-(3-クロロベンゾイル)-ホモビベリジン、L-4-(4-フェニルブチリル)-ホモビベリジン、L-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、L-4-(1-ナフトイル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(シクロペンタンカルボニル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(ジフェニルアセチル)-1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビベラジン、1-アセチル-ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-ブチリル-ビベラジン、1-イソブチリル-ビベラジン、1-バレリル-ビベラジン、1-イソバレリル-ビベラジン、1-ビバロイル-ビベラジン、1-ヘキサノイル-ビベラジン、1-ヘプタノイル-ビベラジン、1-オクタノイル-ビベラジン、1-ノナノイル-ビベラジン、1-デカノイル-ビベラジン、1-シクロペンタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘキサノールカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロペンタールアセチル-ビベラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビベラジン、1-アクリロイル-ビベラジン、1-プロピオロイル-ビベラジン、1-クロトノイル-ビベラジン、1-シンナモイル-ビベラジン、1-(2-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-フェノキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-フェノキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-シアノシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-

(3-ピリジル)-アクリロイル)-ビベラジン、1-(フェニルアセチル)-ビベラジン、1-(ジフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベラジン、1-(フェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(1-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(5-フェニルペンタノイル)-ビベラジン、1-(ベンザルアセチル)-ビベラジン、1-ベンゾイル-ビベラジン、1-(2-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-アミノベンゾイル)-ビベラジン、1-(4-シアノベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビベラジン、1-(フロイル)-ビベラジン、1-(2-チオフェニルカルボニル)-ビベラジン、1-(ニコチノイル)-ビベラジン、1-(イソニコチノイル)-ビベラジン、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジロキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ナフトイル)-ビベラジン、1-(2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-アミノ-ブチリル)-ビベラジン、1-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベラジン、1-(チオフェン-2-カルボニル)-ホモビベラジン、1-ベンゾイル-ホモビベラジン、1-(ピリジン-3-カルボニル)-ホモビベラジン、1-(シクロヘキサンカルボニル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-ジフェニルアセチル

ル-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-2-(N-エチルカルバモイル)-アゼチジン、1-2-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-ベンジルカルバモイル)-アゼチジン、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アゼチジン、1-2-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-プロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-イソプロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-アリルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シナミルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-フェニルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-

(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(3-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(4-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(2,4ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ビベラジン、4-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ビベラジン、4-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビベラジン、4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビベラジン、4-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン、4-(ピロリジンカルボニル)-ビベラジン、4-(ピベリジンカルボニル)-ビベラジン、4-(モルホリンカルボニル)-ビベラジン、4-(1-ベンジル-ビベラジン-カルボニル)-ビベラジン、4-(1-フェニル-ビベラジン-カルボニル)-ビベラジン、4-(4-ベンジル-ビベラジン-1-カルボニル)-ビベラジン、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ビベラジン、4-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ビベラジン、4-(N-(p-トルエンシルボニル)-カルバモイル)-ビベラジン、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ホモビベラジン、3-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ホモビベラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモビベラジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル)-ホモビベラジン、4-(N-cチルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-シナミルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-フェニルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-アリルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、1-(N-メチルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-エチルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-プロピルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-イソプロピルカルバ

モイル)-ビベラジン、1-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-t-ブチルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-アリルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-シナミルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-フェニルカルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ビベラジン、1-

(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル) ピペラジン、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2,4-ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N,N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(ピロリジンカルボニル)-ピペラジン、1-(ピペリジンカルボニル)-ピペラジン、1-(モルホリンカルボニル)-ピペラジン、1-(1-ベンジル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン、1-(1-フェニル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン、1-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピペラジン、1-(N-(1-ナフチル)カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(p-トルエンシルボニル)-カルバモイル)-1-(N-シナミルカルバモイル)-1-ホモピペラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-ホモピペラジン、1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモピペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(N-フェニルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタンなどを挙げることができる。又本反応に用いることのできる前記式化3で表わされる化合物としては、例えば、3-(アゼチジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸、3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ピペリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(モルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸、3-(チオモルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸、E-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、E-3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(3,4-

ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-酢酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-酪酸、4-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酪酸、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-吉草酸、5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-吉草酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-安息香酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-安息香酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオペンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコー

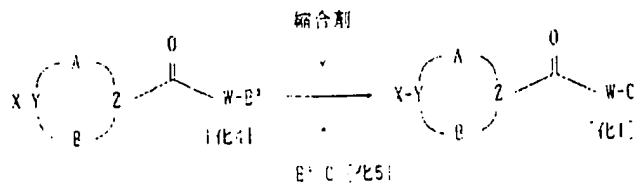
ル、*n*-オクチルアルコール、*n*-ノニルアルコール、*n*-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-クロロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジン、3, 4-デヒドロピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、L-2-エトキシカルボニルアゼチジン、3-エトキシカルボニルアゼチジン、L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン、3-ヒドロキシメチルアゼチジン、L-2-エトキシカルボニルピロリジン、L-3-エトキシカルボニルピロリジン、L-2-ヒドロキシメチルピロリジン、L-3-ヒドロキシメチルピロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニル3, 4-デヒドロピロリジン、3-エトキシカルボニル3, 4-デヒドロピロリジン、L-2-ヒドロキシメチル3, 4-デヒドロピロリジン、3-ヒドロキシメチル3, 4-デヒドロピロリジン、L-2-メトキシカルボニルピペリジン、L-3-メトキシカルボニルピペリジン、4-メトキシカルボニルピペリジン、L-2-ヒドロキシメチルピペリジン、L-3-ヒドロキシメチルピペリジン、4-ヒドロキシメチルピペリジン、L-3-メトキシカルボニルモルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-ヒドロキシメチルモルホリン、L-3-ヒドロキシメチルチオモルホリン、グリシン・エチルエステル塩酸塩、L-アラニン・メチルエステル塩酸塩、L-アラニン・エチルエステル塩酸塩、β-アラニン・エチルエステル塩酸塩、L-ノルバリン・エチルエステル塩酸塩、L-バリン・メチルエステル塩酸塩、L-バリン・エチルエステル塩酸塩、L-バリン・シクロペンチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、D-バリン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・メチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン・メチルエステル塩酸塩、L-ノルロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-L-スレオニン・エチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-L-セリン・エチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-L-セリン・ベンジルエステル塩酸塩、L-アスパギン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-グルタミン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-アスパギン酸・エチルエステル塩酸塩、L-グルタミン酸・エチルエステル塩酸塩、L-s-エチルシステイン・エチルエステル塩酸塩、L-s-ベンジルシステイン・エチル

ルエステル塩酸塩、L-メチオニン・メチルエステル塩酸塩、L-メチオニン・エチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-リジン・エチルエステル2塩酸塩、L-アルギニン・メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジン・ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-フェニルアラニン・エチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン・シクロペンチルエステル塩酸塩、L-チロシン・エチルエステル・塩酸塩、L-α-ベンジル-L-チロシン・メチルエステル塩酸塩、L-トリプトファン・メチルエステル塩酸塩、L-プロリン・メチルエステル塩酸塩、L-プロリン・シクロヘキシルエステル、p-トルエンスルホン酸塩、L-チオプロリン・メチルエステル塩酸塩、L-チオプロリン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-アゼチジン・メチルエステル塩酸塩、L-ピペリジン-2-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D, L-ピペリジン-2-カルボン酸・メチルエステル塩酸塩、L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D, L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩、L-フェニルグリシン・メチルエステル塩酸塩、ザルコシン・メチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-L-ホモセリン・エチルエステル塩酸塩、L-s-ベンジル-L-ホモシステイン・エチルエステル塩酸塩、L-3, 4-デヒドロプロリン・メチルエステル塩酸塩、2-アミノイソ酪酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ-2-エチル酪酸メチルエステル・塩酸塩、2-アミノ-2-n-プロピルペンタン酸・メチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロペンタンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロヘプタンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息香酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-6-メチル安息香酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息香酸メチル、グリシン・ピロリジンアミド、L-アラニン・アゼチジンアミド、β-アラニン・ピロリジンアミド、L-ロイシン・チアゾリジンアミド、L-バリン・ピロリジンアミド、L-ロイシン・ピペリジンアミド、L-ロイシン・モルホリンアミド、L-イソロイシン・3, 4-デヒドロピロリジンアミド、L-ノルロイシン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジル-L-セリン・チアゾリジンアミド、L-アスパギン酸・ピロリジンアミド、L-グルタミン酸・ピペリジンアミド、L-s-エチルシステイン・チオモルホリンアミド、L-s-ベンジルシステイン・ピペリジンアミド、L-メチオニン・ピロリジンアミド、L-アルギニン・チアゾリジンアミド、L-フェニ

ルアラニン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジルチロシン・モルホリンアミド、L-トリプトファン・ピロリジンアミド、L-プロリン・ピロリジンアミド、L-プロリン・ピロリジンアミド、L-チオプロリン・チアゾリジンアミド、L-アゼチジン・ピペリジンアミド、L-ピペリジン・2-カルボン酸・チオモルホリンアミド、ピペリジン・1-カルボン酸・ピロリジンアミド、L-ホモフェニルアラニン・チアゾリジンアミド、ザルコシン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジル・ホモシステイン・3, 4-デヒドロピロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モルホリンアミド、2-アミノシクロペンタンカルボン酸・チアゾリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカルボン酸・ピロリジンアミド、L-アラニン-L- (2-メトキシカルボニル) -ピロリジンアミド、L-バリン-L- (2-ヒドロキシメチル) -ピロリジンアミド、L-バリン-L- (4-メトキシカルボニル) -チアゾリジンアミド、L-ロイシン-L- (2-ヒドロキシメチル) -ピロリジンアミド、L-α-エチルシステイン-L- (2-メトキシカルボニル) -アゼチジンアミド、L-フェニルアラニン-L- (2-メトキシカルボニル) -ピペリジンアミド、L-チロシン-L- (4-ヒドロキシメチル) -ピペリジンアミド、L-メチオニン-L- (2-ヒドロキシメチル) -ピロリジンアミド、L-プロリン-L- (4-エトキシカルボニル) -チアゾリジンアミド、L-チオプロリン-L- (2-メトキシカルボニル) -アゼチジンアミド、2-アミノイソ酪酸-L- (3-ヒドロキシメチル) -モルホリンアミド、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-L- (2-メトキシカルボニル) -3, 4-デヒドロピロリジンアミド、などを挙げることができる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式2のE¹と前記式3のE²が相異なって水素原子又はカルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には縮合剤として

(反応2)



【0023】式中E¹は水酸基又は水素原子を表わし、E²は水素原子を表わし、A、B、C、W、X、Y及びZは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式4で表わされる化合物・前記式5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式1で表わされる化合物を製造するものである。

*・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)
・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)
・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド
・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド
・クロロ炭酸エチル
・クロロ炭酸イソブチル
・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル
・塩化ピバロイル
・塩化メタンスルホニル
・塩化4-メチルベンゼンスルホニル
などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式2のE¹と前記式3のE²が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

・カルボニルジイミダゾール
・クロロ炭酸フェニル
・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート
などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶媒中で行うことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。

【0020】また、反応は30℃〜20℃において円滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【化3】

*

【0025】本反応に用いることのできる前記式4で表わされる化合物としては例えば、N-(1-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-グリシン

N-(4-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-グリシン

50 N-(1-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-4

10

30

30

40

56

N- (トランス-1 - (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサ-4 - カルボニル) - グリシン
N- (シス-1 - (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサ-4 - カルボニル) - グリシン
N- (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビベラジン-4 - カルボニル) - グリシン
N- (4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビベラジン-1 - カルボニル) - グリシン
N- (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ビベラジン-4 - カルボニル) - グリシン
N- (トランス-4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサ-1 - カルボニル) - グリシン
N- (シス-4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサ-1 - カルボニル) - グリシン
L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-1 - カルボニル) - アラニン
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (トランス-1 - ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4 - カルボニル) - アラニン
N- (シス-1 - ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4 - カルボニル) - アラニン
N- (1 - (3-フェニルプロピオニル) - ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (4 - (3-フェニルプロピオニル) - ビベラジン-1 - カルボニル) - アラニン
N- (1 - (3-フェニルプロピオニル) - ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (トランス-4 - (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサ-1 - カルボニル) - アラニン
N- (シス-4 - (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサ-1 - カルボニル) - アラニン
N- (1 - シナモイル - ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (4 - シナモイル - ビベラジン-1 - カルボニル) - アラニン
N- (1 - シナモイル - ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (トランス-4 - シナモイル - シクロヘキサ-1 - カルボニル) - アラニン
N- (シス-4 - シナモイル - シクロヘキサ-1 - カルボニル) - アラニン
N- (1 - (2-クロロシナモイル) - ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン
N- (4 - (2-クロロシナモイル) - ビベラジン-1 - カルボニル) - アラニン
N- (1 - (2-クロロシナモイル) - ビベラジン-4 - カルボニル) - アラニン

10

20

30

40

50

N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-バリリン
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-バリリン
 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン

N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-イソロイシン
 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-メチオニン
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-メチオニン
 N-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン

N- (メチオニン)
 N- (トランス-4-シシナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (シス-4-シシナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (2-クロロシシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (4- (2-クロロシシナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (2-クロロシシナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (トランス-4- (2-クロロシシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (シス-4- (2-クロロシシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (4- (2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-メチオニン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (4- (N-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-

-カルボニル)-プロリン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1-シシナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (4-シシナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1-シシナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (トランス-4-シシナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (シス-4-シシナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (2-クロロシシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (4- (2-クロロシシナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (2-クロロシシナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (トランス-4- (2-クロロシシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (シス-4- (2-クロロシシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (4- (2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロリン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-

4-カルボニル) -プロリン
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサ-4-カルボニル) -プロリン
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -プロリン
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) -プロリン
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) -プロリン
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) -プロリン
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -プロリン
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -プロリン
 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1
 -カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4
 -カルボニル) -チオプロリン
 N-(トランス-1-(1-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(シス-1-(1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ
 キサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル) -
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル) -シク
 ロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-
 カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(4-(2-クロロシンナモイル) -ピペリジン-
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(2-クロロシンナモイル) -ピペリジン- 50

4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル) -シ
 クロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル) -シクロ
 ヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(2-ナフトイル) -ピペラジン-4-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N-(4-(2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N-(1-(2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル) -シクロヘキ
 サ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(シス-4-(2-ナフトイル) -シクロヘキサ
 -1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリ
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4
 -カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1
 -カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4
 -カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ
 キサ-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン
 4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン
 1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸

41

N-(1-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸

42

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アミノシクロペンタンカルボン酸
 10 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 20 N-(1-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(4-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(1-(3-フェニルプロピオンイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオンイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 30 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 40 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸
 50 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 10

N-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 20

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 30

N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 40

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロ 50

ペンタンカルボン酸

N-(1-ベンジロキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-1-ベンジロキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-1-ベンジロキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 20

N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 30

N-(4-シナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-シナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘ 50

ギサンカルボン酸

N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(4-(2-ナフトイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-1-カルボン酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-シナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-シナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-シナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-シナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(2-ナフトイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
 3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
 3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
 4-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
 3-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

49

4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリ
ジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボ
ン酸

シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン
1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピ
ペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラ
ジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-シナモイル-ピペラジン-4-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カル
ボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(2-クロロ-シナモイル)-
ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(1-(2-クロロ-シナモイル)-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニ
ル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン
-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピ
ペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリ
ジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-
ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペ
リジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-シナモイル-ピペリジン-1-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-シナモイル-ピペリジン-1-カル
ボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-シナモイル-ピペリジン-1-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-シナモイル-ピペリジン-1-カル
ボニル)-シクロペンタンカルボン酸

50

シス-2-(4-シナモイル-ピペリジン-1-カル
ボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(2-クロロシナモイル)-ピ
ペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(4-(2-クロロシナモイル)-ピペリ
ジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ
リジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニ
ル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-
1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-
ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモ
ビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペ
ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジ
ン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペ
リジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジ
ン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-アクリル酸

E-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-アクリル酸

E-3-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カルボ
ニル)-アクリル酸

Z-3-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カルボ
ニル)-アクリル酸

E-3-(1-(2-クロロ-シナモイル)-ピペラ
ジン-4-カルボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-(2-クロロ-シナモイル)-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-アクリル酸

51

Z-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビベラ
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラ
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラ
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ベラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ベラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-
 カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-
 カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン
 1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン
 1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボ
 ニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボ
 ニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビベリジン
 1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビベリジン
 1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ベリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ベリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-
 カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-
 カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ
 ベラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ
 ベラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビベラジン-
 4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビベラジン-
 4-カルボニル)-アクリル酸

52

E-3-(4-(2-ナフトイル)-ホモビベリジン-
 1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(2-ナフトイル)-ホモビベリジン-
 1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ビベラジン-
 4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ビベラジン-
 4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボ
 ニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボ
 ニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビベラジン
 4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビベラジン
 4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン
 4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン
 4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ
 ン酸
 Z-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
 ン酸
 Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カル
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カル
 ボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン
 1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボ
 ニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボ
 ニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビベリジン-1-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 Z-3-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビベリジン-
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸

53

ニー(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン
 1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 ニー(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリ
 ジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリ
 ジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カル
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カル
 ボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 ニー(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン
 アミド塩酸塩
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペラ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン
 アミド塩酸塩
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペリ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-シナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-シナモイル-ホモビペラジンアミド塩
 酸塩
 グリシン-4-シナモイル-ビペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-シナモイル-ホモビペリジンアミド塩
 酸塩

54

グリシン-1-(2-クロロシナモイル)-ビペラジ
 ンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモビペ
 ラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-クロロシナモイル)-ビペリジ
 ンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモビペ
 リジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド
 塩酸塩
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジンア
 ミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンアミド
 塩酸塩
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジンア
 ミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホ
 モビペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホ
 モビペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジ
 ンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペ
 ラジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジ
 ンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペ
 リジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペ
 ラジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-シナモイル-ビベラジンアミド塩酸
 塩
 L-パリン-1-シナモイル-ホモビベラジンアミド
 塩酸塩
 L-パリン-4-シナモイル-ビベラジンアミド塩酸
 塩
 L-パリン-4-シナモイル-ホモビベラジンアミド
 塩酸塩
 L-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(2-ナフトイル)-ビベラジンアミ
 ド塩酸塩
 L-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビベラジン
 アミド塩酸塩
 L-パリン-4-(2-ナフトイル)-ビベラジンアミ
 ド塩酸塩
 L-パリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビベラジン
 アミド塩酸塩
 L-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモビベラジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ビベラジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモビベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-シナモイル-ビベラジンアミド塩酸
 塩
 D-パリン-1-シナモイル-ホモビベラジンアミド
 塩酸塩
 D-パリン-4-シナモイル-ビベラジンアミド塩酸
 塩
 D-パリン-4-シナモイル-ホモビベラジンアミド
 塩酸塩
 D-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ビベラジンアミ
 ド塩酸塩
 D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビベラジン
 アミド塩酸塩
 D-パリン-4-(2-ナフトイル)-ビベラジンアミ
 ド塩酸塩
 D-パリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビベラジン
 アミド塩酸塩
 D-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩

11-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ビペリジンアミド塩酸塩
 11-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 11-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 11-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 11-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 11-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ビペラジンアミド塩酸塩
 11-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモビペラジンアミド塩酸塩
 11-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ビペリジンアミド塩酸塩
 11-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジ
 ルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジ
 ルオキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジ
 ルオキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジ
 ルオキシカルボニル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
 エニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
 エニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ
 エニルプロピオニル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ
 エニルプロピオニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ
 イル-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ
 イル-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ
 イル-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ
 イル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク
 ロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク
 ロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク
 ロロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク
 ロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩

1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ
 フトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ
 フトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ
 フトイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ
 フトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩
 酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミ
 ド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩
 酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミ
 ド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩
 酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ホモビペリジンアミド塩
 酸塩
 1-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ
 ジンアミド塩酸塩
 1-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 1-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリ
 ジンアミド塩酸塩
 1-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 1-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 1-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホ
 モビペラジンアミド塩酸塩

10

20

30

41

.50

D-ブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 -ホモビペリジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ
 ジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ペラジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリ
 ジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ペリジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビ
 ペラジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホ
 モビペラジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビ
 ペリジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホ
 モビペリジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-シンナモイル-ビペラジニアミド塩
 酸塩
 D-ブロリン-1-シンナモイル-ホモビペラジニアミ
 ド塩酸塩
 D-ブロリン-4-シンナモイル-ビペリジニアミド塩
 酸塩
 D-ブロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジニアミ
 ド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラ
 ジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモ
 ビペラジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペ
 リジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモ
 ビペリジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジニア
 ミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジ
 ニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジニア
 ミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジ
 ニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビ
 ペラジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホ
 モビペラジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビ
 ペリジニアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホ
 モビペリジニアミド塩酸塩

D-プロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ
 イル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)
 ピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)
 ピペリジンアミド塩酸塩
 D-プロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)
 -ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)
 -ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-シナモイル-ピペリジンアミ
 ド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-シナモイル-ホモピペリジン
 アミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-シナモイル-ピペリジンアミ
 ド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-シナモイル-ホモピペリジン
 アミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(2-クロロシナモイル)-
 ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(2-クロロシナモイル)-
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(2-クロロシナモイル)-
 ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(2-クロロシナモイル)-
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ピペラジ
 アミド塩酸塩

L-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペ
 ラジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジ
 ンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペ
 リジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)
 -ピペラジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)
 -ホモピペラジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)
 -ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)
 -ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピ
 ペラジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)
 -ピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)
 -ホモピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)
 -ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)
 -ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-シナモイル-ピペラジンアミ
 ド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-シナモイル-ホモピペラジ
 アミド塩酸塩

63

D-チオブロリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミ
 ド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジン
 アミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-
 ビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-
 ホモビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-
 ビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-
 ホモビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジ
 ンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジ
 ンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)
 ビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)
 ホモビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)
 ビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)
 ホモビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ビペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
 などを挙げることができる。又本反応に用いることの
 できる前記式化5で表わされる化合物としては例えば
 n-チルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコ
 ール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコー
 ル、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t
 -ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオペ

64

n-チルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプ
 チルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニル
 アルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルア
 ルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルア
 ルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチル
 メチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、
 シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチ
 ルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコ
 ール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフ
 トール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チ
 アゾリジン、3,4-デヒドロピロリジン
 ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン
 L-2-エトキシカルボニルアゼチジン
 3-エトキシカルボニルアゼチジン
 L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン
 3-ヒドロキシメチルアゼチジン
 L-2-エトキシカルボニルピロリジン
 L-3-エトキシカルボニルピロリジン
 L-2-ヒドロキシメチルピロリジン
 L-3-ヒドロキシメチルピロリジン
 L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン
 L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン
 L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン
 L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン
 L-2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリ
 ジン
 3-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
 L-2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジ
 ン
 3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
 L-2-メトキシカルボニル-ビペリジン
 L-3-メトキシカルボニル-ビペリジン
 4-メトキシカルボニル-ビペリジン
 L-2-ヒドロキシメチル-ビペリジン
 L-3-ヒドロキシメチル-ビペリジン
 4-ヒドロキシメチル-ビペリジン
 L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メ
 トキシカルボニルチオモルホリン
 L-3-ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒド
 ロキシメチルチオモルホリン
 などを挙げるができる。
 【0026】本反応を行なうにあたっては、前記式化4
 のE⁺が水酸基である化合物と、前記式化5のE⁺が水
 素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合
 剤として
 ・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)
 カルボジイミド塩酸塩(EDC)
 ・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)
 ・1-ヒドロキシベンゾトリアゾール共存下のジシクロ
 ヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジクロロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

・塩化2,6-ジクロロベンゾイル

・塩化ピバロイル

・塩化メタスルホン

・塩化4-メチルベンゼンスルホン

などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式化4のE'と前記式化5のE'が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として縮合剤(E', E'が同一で水素原子)

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃ないし-20℃において円滑に進行するものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体へ導くことができる。例えば、前記化1におけるCにアルコキシカルボニル基を有する場合、水素化ボウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体へ導き、更にアルコール体をピリジンで酸化(イソウ酸体等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体へ導くことができる。又、前記化1におけるWにs-ベンジルシステイン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドへ導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基へ導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-2-カルボン酸
D, L-2-ビペリジンカルボン酸(5.5g)を2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)に溶解し、氷冷撹拌下にベンジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液(25ml)および2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)を同時に滴下し、さらに室温にて2時間撹拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た(7.98g)。

【0031】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.43(m, 5H), 5.05~5.20(m, 2H), 3.90~4.35(m, 2H), 2.88~3.25(m, 2H), 2.45~2.60(m, 1H), 2.03~2.15(m, 1H), 1.40~1.80(m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボン酸

D, L-ビペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(10.71g)。

【0032】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.85~5.05(m, 1H), 4.00~4.19(m, 1H), 2.93~3.15(m, 1H), 2.15~2.35(m, 1H), 1.20~1.80(m, 3H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(50.35g)。

【0033】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.00~4.23(m, 2H), 2.85~3.05(m, 2H), 2.52 (t 10.8Hz, 3.9Hz, 1H), 1.80~2.03(m, 2H), 1.55~1.80(m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸

既知の方法(Agr. Biol. chem vol37 No3, 049(1973))に従って合成したD, L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(9.87g)

【0034】NMR (δ , CDCl_3) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量(1.96g)

NMR (δ , CDCl_3) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例6 ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

ビペリジン-4-カルボン酸(25g)をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷撹拌下に塩化チオニル(28.9ml)を滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た(36.3g)。

【0035】NMR (δ , CDCl_3) : 4.18 (g 7.1Hz, 2H), 3.30~3.45(m, 2H), 2.99~3.14(m, 2H), 2.57~2.78(m, 1H), 2.05~2.30(m, 4H), 1.27 (t 7.1Hz, 3H)

参考例7 1-シクロペンタンカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(5.8g)を塩化メチレン(100ml)に溶解

1. 氷冷撹拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロペンタンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間撹拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR(δ , CDCl₃): 4.30~4.55(m, 1H), 3.80~4.10(m, 1H), 2.70~3.25(m, 3H), 2.59(t, 1H), 0.6H, 4.1H, 1H), 1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフェン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

チオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.44g)。

【0037】NMR(δ , CDCl₃): 7.43~7.48(m, 1H), 7.25~7.33(m, 1H), 7.03~7.08(m, 1H), 4.21~4.45(m, 2H), 3.05~3.29(m, 2H), 2.67(t, 10.5H, 4.1H, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボン酸

塩化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(10.1g), NMR(δ , CDCl₃): 7.35~7.45(m, 5H), 4.40~4.70(m, 1H), 3.60~3.90(m, 1H), 2.95~3.15(m, 2H), 2.63(t, 10.6H, 4.1H, 1H), 1.60~2.15(m, 4H)

参考例10 1-(N-フェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアヌ酸フェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR(δ , CDCl₃): 7.20~7.37(m, 4H), 6.97~7.04(m, 1H), 4.02~4.15(m, 2H), 2.95~3.10(m, 2H), 2.57(t, 10.9H, 4.0H, 1H), 1.90~2.02(m, 2H), 1.58~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

トールエンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR(δ , CDCl₃): 7.64(d, 6.35, 2H), 7.33(d, 7.9H, 2H), 3.60~3.70(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.10~2.53(m, 2H), 2.29(t, 10.7H, 4.0H, 1H), 1.75~2.05(m, 4H)

参考例12 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁し、氷冷下撹拌にトリエチルアミン(2.91g)及び1-N

-ベンジルオキシカルボニルプロリンp-ニトロフェニルニステル(4.44g)を加えた。18時間撹拌後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分散したのち、有機層を10%-炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(1-N-ベンジルオキシカルボニルプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR(δ , CDCl₃): 7.20~7.42(m, 5H), 4.97~5.26(m, 2H), 3.45~4.86(m, 5H), 1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷冷撹拌下にジシクロヘキシルカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分撹拌後室温でさらに2時間撹拌した。氷冷下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(1-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.3g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR(δ , CDCl₃): 7.11~7.45(m, 5H), 5.00~5.30(m, 2H), 3.23~3.40(m, 1H), 3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸

クロル炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR(δ , CDCl₃): 4.14(q, 7.1H, 2H), 3.98~4.23(m, 2H), 2.80~3.00(m, 2H), 2.51(t, 11.5H, 3.8H, 1H), 1.87~2.00(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H), 1.26(t, 7.1H, 3H)

参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリ

ジベンゾ-4-カルボン酸

1-フェニル-2-ヒドロキシ-2-プロピル-ジカルボナートを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (8.68g)。

【0045】NMR (δ , CDCl_3) : 3.90~4.15(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.56~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

参考例16 1-アセチル-4-ビベリジン-4-カルボン酸

無水酢酸を用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (0.14g)。

【0046】NMR (δ , CDCl_3) : 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(m, 1H), 3.10~3.23(m, 1H), 2.80~2.93(m, 1H), 2.59(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(m, 2H), 1.59~1.80(m, 2H)

参考例17 1-(N-ベンジルカルバモイル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸ベンジルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (5.94g)。

【0047】NMR (δ , CD_3OD) : 7.17~7.33(m, 5H), 4.35(s, 2H), 3.87~4.05(m, 2H), 2.84~3.04(m, 2H), 2.52(tt 11.0Hz 4.0Hz, 1H), 1.80~1.99(m, 2H), 1.45~1.83(m, 2H)

参考例18 1-(3-フェニルプロピオニル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

3-フェニルプロピオニルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (15.73g)。

【0048】NMR (δ , CDCl_3) : 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(m, 1H), 3.65~3.88(m, 1H), 2.97(t 8.0Hz, 2H), 2.64(t 8.0Hz, 2H), 2.40~3.15(m, 3H), 1.75~2.08(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H)

参考例19 1-シンナモイル-4-ビベリジン-4-カルボン酸

4-ビベリジン-4-カルボン酸 (4.65g) を 2N-NaOH (18ml) に溶解し、氷冷下攪拌しながら、塩化シンナモイル (5.0g) および 2N-NaOH (18ml) を同時に加えた。1時間攪拌後は反応液をエーテルで2回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性 (pH=1) にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た (6.539g)。m.p. 189.5~191.1°C

NMR (δ , CD_3OD) : 7.59~7.64(m, 2H), 7.55(d 15.6Hz, 1H), 7.32~7.44(m, 3H), 7.15(d 15.6Hz, 1H), 4.38~4.48(m, 1H), 4.15~4.25(m, 1H), 3.25~3.40(m, 1H), 2.93~3.06(m, 1H), 2.64(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.94~2.08(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H)

参考例20 1-フェニルアセチル-4-ビベリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (11.28g)。

【0049】NMR (δ , CDCl_3) : 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2H), 3.00~3.15(m, 1H), 2.81~2.97(m, 1H), 2.52(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.35~2.00(m, 4H)

参考例21 1-(4-フェニルブチリル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

4-フェニルブチリルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (20.6g)。

【0050】NMR (δ , CDCl_3) : 7.14~7.33(m, 5H), 4.32~4.49(m, 1H), 3.64~3.80(m, 1H), 2.97~3.15(m, 1H), 2.74~2.93(m, 1H), 2.67(t 7.5Hz, 2H), 2.56(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 2.34(t 7.6Hz, 2H), 1.96(t 7.6Hz, 2H), 1.85~2.03(m, 2H), 1.57~1.73(m, 2H)

参考例22 1-(2-クロロシンナモイル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

2-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (14.98g)。

【0051】NMR (δ , CDCl_3) : 7.98(d 15.5Hz, 1H), 7.20~7.63(m, 4H), 6.86(d 15.5Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.95~4.15(m, 1H), 2.85~3.38(m, 2H), 2.67(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.20~2.10(m, 4H)

参考例23 1-(3-クロロシンナモイル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

3-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.54g)。

【0052】NMR (δ , CDCl_3) : 7.60(d 15.5Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23~7.43(m, 3H), 6.88(d 15.4Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.90~4.20(m, 1H), 2.90~3.42(m, 2H), 2.67(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.92~2.12(m, 2H), 1.68~1.86(m, 2H)

参考例24 1-(4-クロロシンナモイル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

4-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (11.61g)。

【0053】NMR (δ , CDCl_3) : 7.62(d 15.4Hz, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.85(d 15.4Hz, 1H), 4.35~4.62(m, 1H), 3.90~4.15(m, 1H), 2.90~3.40(m, 2H), 2.65(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.95~2.10(m, 2H), 1.68~1.85(m, 2H)

参考例25 1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)-4-ビベリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物 (7.49g) をクロロホルム (100ml) に溶解し、氷冷攪拌下にトリエチルアミン (10.8ml) を加え、次いでイソシアン酸2-クロロフェニルエステル (4ml) を滴下し、氷冷下1時間さらに室温で1時間攪拌した。反応液を1N-塩酸、飽和 NaHCO_3 溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノール (50ml) に溶解し、 NaOH (2.2g) の水溶液を氷冷下加えたのち室温に戻し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解しエーテルで2回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

1. 析出した結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た (7g)。

【0054】NMR (δ , CDCl_3) : 8.16 (dd, 8.3Hz, 1.5H, 1H), 7.33 (dd, 8.0Hz, 1.5H, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt, 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.98~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアネ酸3-クロロフェニルエステルを用いて参考例25に準ずる方法で標記化合物を得た (9.03g)。

【0055】NMR (δ , CD_3OD) : 7.50 (t, 1.9Hz, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt, 7.5Hz, 1.9Hz, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02 (m, 2H), 1.58~1.74 (m, 2H)

参考例27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアネ酸4-クロロフェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (9.08g)。

【0056】NMR (δ , CD_3OD) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.75 (m, 2H)

参考例28 1-(1-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (13.58g)。

【0057】NMR (δ , CDCl_3) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.36~7.58 (m, 4H), 4.68~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例29 1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.01g)。

【0058】NMR (δ , CDCl_3) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例30 N-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ

無水ピペラジン(20.7g)を水(20ml)と酢酸(200ml)との混合溶媒に溶解し、攪拌しながらベンジルオキシカルボニルクロリド(30ml)を滴下した。室温で1夜攪拌後、反応液を濃塩酸(100ml)と水(100ml)を加えて、ジクロロメタンで3回洗浄した。水層を5.0%NaOH溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和 NaHCO_3 水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(23.94g)を得た。

【0059】NMR (δ , CDCl_3) : 7.27~7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t, 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例31 ピペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例15で得られた化合物(7.5g)及び4-N, N'-ジメチルアミノピリジン(4.39g)をベンゼン(150ml)に溶解し、氷冷攪拌ジシクロヘキシルカルボジイミド(8.25g)を少量ずつ加えた。1時間攪拌下にベンジルアルコール(4.32g)のベンゼン(50ml)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物を4-N-塩化水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た (8.3g)。

【0060】NMR (δ , CD_3OD) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, $J=10.5\text{Hz}$, 4H, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H)

参考例32 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸(10g)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、氷冷攪拌下にピロリジン(19ml)を滴下し、その後室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た (9.49g)。

【0061】NMR (δ , CDCl_3) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, $J=12\text{Hz}$, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.88 (quintet, $J=6\text{Hz}$, 2H)

参考例33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-プロピオン酸

チアゾリジンを用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た (11.53g)。

【0062】NMR (δ , CDCl_3) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, $J=21\text{Hz}$, 2H), 3.81 (dt, $J=30\text{Hz}$, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, $J=30\text{Hz}$, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例34 E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル(9.7g)をクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下攪拌しながらジシクロヘキシルカルボジイミド(13.88g)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下し、10分間攪拌後ピロリジン(5.6ml)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下した。さらに室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し(不溶物は濾去する)した。酢酸

エチル層を1N-塩酸、飽和 NaHCO_3 溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR(δ , CDCl_3): 7.30(d, J=15Hz, 1H), 6.88(d, J=15Hz, 1H), 3.45~3.55(m, 4H), 1.85~2.10(m, 4H)

参考例35 Z-(3-ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR(δ , CDCl_3): 6.57(d, J=12Hz, 1H), 6.39(d, J=12Hz, 1H), 3.55~3.70(m, 4H), 1.95~2.15(m, 4H)

参考例36 L-バリンピロリジンアミド

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下攪拌下、ピロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一晩攪拌した。反応液を1N-塩酸、飽和 NaHCO_3 水溶液(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、水10% Na_2CO_3 溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した、クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR(δ , CDCl_3): 3.40~3.60(m, 4H), 3.28(d, J=6Hz, 1H), 1.80~2.01(m, 5H), 1.72(bs, 1H), 0.96(t, d=9Hz, 6H)

参考例37 L-バリン-チアゾリジンアミド

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を順に加え、15分間攪拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜攪拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間攪拌させた。反応終了後、反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水層を NaHCO_3 でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR(δ , CDCl_3): 4.46~4.72(m, 2H), 3.68~4.02(m, 2H), 3.30~3.40(m, 1H), 2.95~3.14(m, 2H), 1.80~1.98(m, 1H), 1.65(bs, 2H), 0.99(d, 6.8Hz, 3H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H)

参考例38 L-プロリンプロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン・P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下攪拌しながらピロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%- NaHCO_3 溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(950mg)を懸濁させ水素雰囲気下一夜攪拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR(δ , CDCl_3): 3.70~3.80(m, 1H), 3.33~3.60(m, 4H), 3.10~3.27(m, 1H), 2.82(dt, 10.8Hz, 6.9Hz, 1H), 2.45~2.65(m, 1H), 1.59~2.17(m, 8H)

参考例39 L-バリン-L-プロリノール・塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、氷冷下攪拌しながらL-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミド(6.29g)を加えた。一夜攪拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモホリン(4.4ml)を加えた。一夜攪拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノ-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR(δ , CD_3OD): 4.35~4.48(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 3.20~3.70(m, 3H), 1.60~2.13(m, 5H), 0.98(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

参考例40 L-バリン-L-チオプロリンエチルエステル塩酸塩

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し攪拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでピバロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間攪拌した。次いで室温に戻し1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、

一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N KHCO_3 溶液、水、0.5N-塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を得た。得られた tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を 1N 塩酸-酢酸エチル (40ml) に溶解し、30分撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.85g) を得た。

【0071】 NMR (δ , CD_3OD) : 4.80~5.20(m, 2H), 4.63(d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 3.19~3.45(m, 2H), 2.15~2.40(m, 1H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H), 1.17(d, 7.0Hz, 3H), 1.09(d, 6.9Hz, 3H)

参考例41 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニン

L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g) のジクロロメタン溶液に、氷冷下撹拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g) に次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (33.47g) を加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩飽和 NaHCO_3 溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニンエチルエステル (63.05g) を得た。

【0072】 得られた前記エステル体 (63g) をメタノールに溶解した溶液に氷冷下撹拌しながら 1N NaOH (325ml) を加え 30分間撹拌した。反応溶液 1N-塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物 1N NaOH を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ 1N-塩酸を加え pH 2 とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (54.76g) を得た。

【0073】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.51(d, 7.3Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.74(m, 1H), 4.10~4.32(m, 2H), 2.75~2.97(m, 2H), 2.56(t, 7.1Hz, 2H), 2.36(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.95~2.29(m, 2H), 1.78~1.94(m, 2H), 1.55~1.77(m, 2H)

参考例42 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-プロリン

L-プロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.53~4.62(m, 1H), 4.10~4.35(m, 2

H), 3.49~3.71(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.48~2.64(m, 1H), 1.55~2.45(m, 8H)

参考例43 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン

L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.50~7.00(bs, 1H), 5.13(s, 2H), 5.05~5.13(m, 1H), 4.50~4.90(m, 2H), 4.00~4.35(m, 2H), 3.20~3.50(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.55~2.70(m, 1H), 1.60~2.00(m, 4H)

参考例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.04~4.33(m, 2H), 2.75~3.00(m, 2H), 2.37(t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14(m, 14H)

参考例45 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-イソ酪酸

α -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.43(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05~4.30(m, 2H), 2.73~2.98(m, 2H), 2.29(t, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93(m, 4H), 1.56(s, 6H)

参考例46 グリシン-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペラジンアミド塩酸塩

N-(1-ブトキシカルボニル)-グリシン (5.255g) のクロロホルム溶液に塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.2ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.90ml) を加え、15分間反応させる。続いて参考例30で得られた化合物 (6.608g) を加え一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ 1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】 得られた残留物 (5.5g) を 4N-HCl-酢酸エチル (40ml) に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g) を得た。

【0079】 NMR (δ , CD_3OD) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.40~3.70(m, 8H)

参考例47 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

1. 塩酸塩と参考例17で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.20g)。

【0080】NMR (δ , CD₃OD) : 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(m, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例48 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例19で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.26g)。

【0081】NMR (δ , CD₃OD) : 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d, 15.5Hz, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d, 15.5Hz, 1H), 4.45~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(t, 10.9Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例49 N-(1-(3-フェニルプロピオン)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例18で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(1.69g)。

【0082】NMR (δ , CD₃OD) : 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.88~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 3H), 2.53(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例50 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸(900mg)及びトリエチルアミン(1.1g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷撹拌下参考例30の化合物(2.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、室温に戻し2日間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機層を含む酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.1g)。

【0083】NMR (δ , CDCl₃) : 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例51 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸と参考例31の化合物から参考例50に準ずる方法で標記化合物を得た(1.7g)。

【0084】NMR (δ , CDCl₃) : 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.86(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(3.2g)およびL-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩

(4.23g)のクロロホルム(200ml)溶液に、氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステロオマー混合物として得た(2.96g)。

【0085】尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R₁: 塩化メチレン:アセトン=10:1, R₂: 酢酸エチルを用いている。

【0086】融点(℃): 油状

NMR (δ , CDCl₃): 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(t, J=7.21Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R₁ R₂: 0.58

R₂: 0.62

実施例2 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(3.2g)と、L-メチオニンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.43g)

融点(℃): 78.5~80.5

NMR (δ , CDCl₃): 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.88~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R₁ R₂: 0.47

R₂: 0.53

実施例3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(4.23g)と、L-メチオニンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(3.2g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(1.68g)

融点(℃): 91.2~96.4℃

NMR (δ , CDCl₃): 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14Hz, J=7.44Hz, 1H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 1H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

R₁ R₂: 0.38

R_f 0.54

実施例4 N-(1-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-2-カルボニル) (L)-メチオニンエチルエステル

市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルピロリジン(3.02g)、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)のクロロホルム懸濁液に氷冷撹拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.85g)、トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た(4.86g)。

【0087】融点(℃): 69.7~72.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.37(m, 5H), 6.58-6.68(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.57-4.67(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 4.10-4.27(m, 2H), 3.40-3.62(m, 2H), 1.87-2.51(m, 6H), 2.06(s, 3H), 1.25-1.30(m, 3H)

R_f R_s 0.45R_f 0.54

実施例5 N-(1), L-1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-2-カルボニル) (L)-メチオニンエチルエステル

参考例4で得られた化合物(2.85g)と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.64g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.36(s, 5H), 5.16(s, 2H), 4.62-4.78(m, 2H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.88-4.05(m, 2H), 2.40-2.57(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.90-2.22(m, 3H), 1.26-1.31(m, 3H)

R_f R_s 0.43R_f 0.52

実施例6 N-(1), L-1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-2-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(2.63g)及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.30g)の塩化メチレン(150ml)に懸濁液に氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.01g)、次いでL-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.97g)を加え、一夜撹拌した。反応混合物を1N-塩酸飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た(3.43g)。

【0088】収率

融点(℃): 68.8~73.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.05-7.35(m, 10H), 6.25-6.52(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72-4.88(m, 2H), 4.18(q, J=14.22Hz, J=7.02Hz, 2H), 3.65-4.08(m, 1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=8.3Hz, 1H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.17-2.58(m, 2H), 1.25-1.68(m, 4H), 1.21-1.27(m, 3H)

R_f R_s 0.62R_s 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-3-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(1.71g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーでジアステレオマーを分離した。

【0089】融点(℃): 121.5~126.1 カラムで光に分取

20 NMR(δ, CDCl₃): 7.05-7.48(m, 10H), 6.05-6.48(m, 1H), 5.11(d, J=3.87Hz, 2H), 4.78-4.88(m, 1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.80-4.15(m, 2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=6.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(m, 1H), 1.35-1.90(m, 4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

R_f R_s 0.50R_s 0.62

融点(℃): 115.1~115.9 カラムで先に分取

30 NMR(δ, CDCl₃): 7.05-7.40(m, 10H), 5.93-6.28(m, 1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 4.13(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(m, 2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(m, 2H), 2.17-2.33(m, 1H), 1.35-1.95(m, 4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

R_f R_s 0.50R_s 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.18g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.78g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(5.03g)

融点(℃): 100.0~105.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.04-7.44(m, 10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.6Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 2H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.36(t, 7.2Hz, 3H)

R_f R_s 0.45R_s 0.50

50 実施例9 N-(1-1-ベンジルオキシカルボニルβ-

(1-リジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン (7.40 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5.52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(16.44 g)

融点 (°C) : 64.8~70.4

NMR (δ, CDCl₃) : 7.00-7.40 (m, 11H), 5.05-5.17 (m, 2H), 4.81 (q, J=14.16Hz, J=6.96Hz, 1H), 4.08-4.38 (m, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 1.95-3.20 (m, 2H), 1.92 (brs, 2H), 1.20-1.28 (m, 3H)

Rf R: 0.50

R₂ 0.57

実施例10 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-2-リジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物 (1.90 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.85 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.27 g)

融点 (°C) : 70.3~72.1

NMR (δ, CDCl₃) : 7.10-7.34 (m, 11H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (q, J=14.13Hz, J=6.61Hz, 1H), 4.67 (t, J=8.19Hz, 1H), 4.15 (q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95 (q, J=16.2Hz, J=7.92Hz, 1H), 3.80 (q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19 (dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.86Hz, J=6.96Hz, 1H), 2.20-2.50 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.11Hz, 3H)

Rf R: 0.47

R₂ 0.55

実施例11 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-2-ベロジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンエチルエステル

参考例30で得られた化合物 (3.78 g) 及びL-ロイシンエチルエステル (2.49 g) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷機下カルボニルジイミダゾール (2.78 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄。水層は酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た。(1.67 g)

{0.090} 収率

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃) : 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.97 (d, 8.3Hz, 1H), 4.44 (dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.33-3.62 (m, 3H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H), 0.95 (d, 6.9Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.39

R₂ 0.52

実施例12 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-2-ベロジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例30で得られた化合物 (2.58 g) と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2.43 g) を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.337 g)

融点 (°C) : 107.0~108.6

NMR (δ, CDCl₃) : 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (q, 7.1Hz, 2H), 3.30-3.63 (m, 8H), 1.25-2.06 (m, 10H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.31

R₂ 0.49

実施例13 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-2-ベロジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3.20 g) と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2.39 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.72 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃) : 7.26-7.40 (m, 5H), 5.91 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18 (q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.30 (m, 2H), 2.77-2.95 (m, 2H), 2.31 (t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45-1.92 (m, 7H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H), 0.912 (d, 6.1Hz, 3H), 0.937 (d, 6.2Hz, 3H)

Rf R: 0.43

R₂ 0.52

実施例14 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-2-ベロジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃) : 7.25-7.40 (m, 5H), 6.00 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.32 (t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.14-1.96 (m, 7H), 0.93 (d, 5.3Hz, 6H)

Rf R: 0.39

R₂ 0.49

実施例15 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-2-ベロジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシン-t-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシン-t-ブチルエステル塩酸塩 (2.23 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.84 g)

50 8.4 g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 5.81-5.92(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(dt, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.08-4.30(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.99(m, 7H), 0.94(d, 6.2Hz, 6H)

Rf R 0.51

R₂ 0.56

実施例16 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩(1.29g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 87.4~88.3

NMR(δ , CDCl₃): 7.09-7.42(m, 10H), 5.90-5.98(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.71-4.79(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.02-3.18(m, 2H), 3.70-3.91(m, 2H), 2.23(tt, 11.5Hz, 3.6Hz, 1H), 1.50-1.88(m, 4H), 1.43(s, 9H)

Rf R 0.50

R₂ 0.59

実施例17 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)グリシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、グリシンエチルエステル塩酸塩(1.72g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.63g)

融点(℃): 98.1~100.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.95-6.08(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34(m, 2H), 4.03(d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.94(m, 4H), 1.29(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.26

R₂ 0.40

実施例18 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルグリシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-フェニルグリシンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(3.37g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.50g)

融点(℃): 115.1~116.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.46(d, 6.8Hz, 1H), 5.56(d, 7.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.34(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-1.95(m, 4H)

Rf R 0.39

R₂ 0.54

実施例19 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-β-リジン)ザルコシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、ザルコシ

ンメチルエステル塩酸塩(1.34g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.57g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.26-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.32(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.69-2.99(m, 3H), 1.60-1.85(m, 4H)

Rf R 0.33

R₂ 0.36

実施例20 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-アラニンエチルエステル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.63g)

融点(℃): 95.0~98.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.01-6.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.30(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 4H), 1.40(d, 7.1Hz, 3H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.32

R₂ 0.46

実施例21 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-β-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.49g)

融点(℃): 101.9~103.4℃

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 6.10-6.21(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.16(q, 7.2Hz, 2H), 4.08-4.30(m, 2H), 3.52(d, 5.8Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91(m, 2H), 2.52(t, 5.9Hz, 2H), 2.22(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88(m, 4H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.20

R₂ 0.36

実施例22 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-バリンエチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.20g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.27-7.42(m, 5H), 6.04(d, 8.7Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31(m, 4H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10-2.24(m, 1H), 1.60-1.92(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 7.0Hz, 3H)

Rf R 0.42

R₁ 0.53

実施例23 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(D)-パリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、D-パリンエチルエステル塩酸塩(0.91g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.66g)

融点(℃):油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.98(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.06-4.33(m, 4H), 2.74-2.93(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09-2.24(m, 1H), 1.59-1.95(m, 4H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R 0.41

R₂ 0.55

実施例24 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-イソロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-イソロイシンメチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.75g)

融点(℃): 101.9-103.4

NMR(δ, CDCl₃): 7.26-7.41(m, 5H), 6.03(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.61(dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.33(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 5H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.08-1.23(m, 1H), 0.92(t, 7.4Hz, 3H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R 0.40

R₂ 0.52

実施例25 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ノルロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-ノルロイシンエチルエステル塩酸塩(0.978g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55g)

融点(℃): 73.8-79.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 6.03(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.07-4.31(m, 4H), 2.73-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94(m, 6H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41(m, 4H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R 0.40

R₂ 0.57

実施例26 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジルセリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-O-ベンジルセリンエチルエステル塩酸塩(1.30g)

を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.92g)

融点(℃): 113.0-114.4

NMR(δ, CDCl₃): 7.20-7.45(m, 10H), 6.31(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.71(dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57(m, 2H), 4.20(q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33(m, 2H), 3.61-3.95(m, 2H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.31(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.42

R₂ 0.54

実施例27 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-エチルシステインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-S-エチルシステインエチルエステル塩酸塩(1.07g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.59g)

融点(℃): 104.1-109.5

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.46(m, 5H), 6.25-6.38(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.78(dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36(m, 2H), 2.72-3.10(m, 4H), 2.52(q, 7.4Hz, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99(m, 4H), 1.30(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.4Hz, 3H)

Rf R 0.41

R₂ 0.55

実施例28 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-ベンジルーシステインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-S-ベンジルーシステインエチルエステル塩酸塩(2.76g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.11g)

融点(℃): 79.2-79.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.21-7.42(m, 10H), 6.16(d, 7.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.73-4.81(m, 1H), 4.07-4.32(m, 4H), 3.69(s, 2H), 2.75-2.99(m, 4H), 2.26(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.45

R₂ 0.51

実施例29 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チロシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-チロシンエチルエステル塩酸塩(2.46g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.00g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.26-7.42(m, 5H), 6.92(d, 8.4Hz, 2H), 6.73(d, 8.5Hz, 2H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.73-4.87(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.08-4.27(m, 2H),

37

2.95-3.15(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.25(t, 11.5Hz, 3.3Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

RI R₁ 0.20

R₂ 0.48

実施例30 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジル-β-ロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-O-ベンジルチロリンメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(4.29g)

融点(℃): 93.1~95.1

NMR(δ, CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.85-7.01(m, 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.78-4.89(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85(m, 4H)

RI R₁ 0.38

R₂ 0.53

実施例31 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.55g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 8.12-8.21(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.05-7.45(m, 3H), 6.91-6.99(m, 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.41(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.18(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.82(m, 4H)

RI R₁ 0.24

R₂ 0.46

実施例32 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-2-アミノ-アクリル酸-エチルエステル

実施例28で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(30ml)溶液に攪拌下3.5%過酸化水素水溶液を加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物のアセトニトリル(50ml)溶液に、炭酸カリウム(276mg)を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-H₂Oに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物として得た(35mg)。

38

【0091】融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.81(s, 1H), 7.19-7.45(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38(m, 2H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98(m, 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

RI R₁ 0.25

R₂ 0.57

実施例33 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80(m, 2H), 2.80-2.99(m, 2H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.60-2.35(m, 8H)

RI R₁ 0.32

R₂ 0.33

実施例34 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20(m, 3H), 4.03-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.47(m, 2H), 2.70-3.03(m, 2H), 2.44-2.70(m, 1H), 1.52-2.00(m, 4H)

RI R₁ 0.40

R₂ 0.46

実施例35 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92(m, 0.35H), 4.68-4.78(m, 0.65H), 3.90-4.36(m, 4H), 3.97(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00(m, 3H), 2.10-2.47(m, 2H), 1.53-1.90(m, 4H)

RI R₁ 0.26

R₂ 0.29

50 実施例36 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-

ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.71g)と、D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.52g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.3Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.40

R₂ 0.47

実施例37 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.94g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.77g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

Rf R₁ 0.31

R₂ 0.42

実施例38 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.42g)と、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.27g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.43(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.96(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 8H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.27

R₂ 0.38

実施例39 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 76.9~81.7

NMR(δ , CDCl₃): 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.51-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.28

R₂ 0.46

実施例40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.88g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.08(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₁ 0.38

R₂ 0.52

実施例41 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.71g)と、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.73g)

融点(℃): 82.7~84.7

NMR(δ , CDCl₃): 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.00(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.35

R₂ 0.52

実施例42 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.11g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 11.2Hz, 3.8Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.55

R₂ 0.60

実施例43 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

ペリジーン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.73g)

融点(℃): 112.5 ~ 115.9

NMR(δ, CDCl₃): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.36

R₂ 0.56

実施例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジーン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.32g)

融点(℃): 141.1 ~ 146.9

NMR(δ, CDCl₃): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.35

R₂ 0.58

実施例45 N-(1-シクロペンタンカルボニル-4-ビペリジーン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1.13g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 22H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.19

R₂ 0.39

実施例46 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1.20g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.18g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.11-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₀ 0.18

R₂ 0.40

実施例47 N-(1-ベンゾイル-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.16

R₂ 0.35

実施例48 N-(1-(N-フェニル-カルバモイル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 182.2 ~ 184.9

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.10

R₂ 0.42

実施例49 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.17g)

融点(℃): 155.3 ~ 159.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.47

R₂ 0.59

実施例50 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1.80g)と、1-ア

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩
(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.95-5.23(m, 2H), 1.25-4.76(m, 2H), 4.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 22H)

Rf R 0.12

R₂ 0.21

実施例51 N-(1-(1-(L-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例13で得られた化合物(1.67g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.92g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.24g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.72-5.27(m, 4H), 4.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

Rf R 0.17

R₂ 0.39

実施例52 N-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例14で得られた化合物(1.01g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80g)

融点(℃):110.8~111.7

NMR(δ , CDCl₃): 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13(q, 7.1Hz, 2H), 4.03-4.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.70(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.25(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.09(m, 6H)

Rf R 0.25

R₂ 0.40

実施例53 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例15で得られた化合物(1.15g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.03g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.19(m, 2H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.08(m, 14

H)

Rf R 0.30

R₂ 0.48

実施例54 N-(1-アセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例16で得られた化合物(0.856g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.55g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

Rf R 0.06

R₂ 0.08

実施例55 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピロリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)のクロロホルム溶液に氷冷撹拌下ピロリジン(3.06ml)、トリエチルアミン(1.71ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.35g)を順次加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0.45g)を得た。

[0.092] 融点(℃):88.0~88.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 3H)

Rf R 0.21

R₂ 0.22

実施例56 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、チアゾリジン(2.18g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.17g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.15(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

Rf R 0.37

R₂ 0.41

実施例57 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、ピペリジ

ン (2.09 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.60 g)

融点 (°C): 69.6~72.4

NMR (δ, CDCl₃): 7.26-7.40 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10-4.32 (m, 2H), 3.34-3.64 (m, 4H), 2.75-2.96 (m, 2H), 2.60-2.71 (m, 1H), 1.49-1.90 (m, 10H)

Rf R₀ 0.35

R₂ 0.39

実施例 58 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-モルホリン

参考例 3 で得られた化合物 (3.21 g) と、モルホリン (1.06 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.32 g)

融点 (°C): 84.7~87.7

NMR (δ, CDCl₃): 7.28-7.40 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10-4.32 (m, 2H), 3.40-3.72 (m, 8H), 2.77-2.96 (m, 2H), 2.57-2.70 (m, 1H), 1.60-1.91 (m, 4H)

Rf R₀ 0.24

R₂ 0.25

実施例 59 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルピロリジン

水素化ホウ素リチウム (547 mg) の無水テトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に氷冷撹拌下実施例 33 の化合物 (1.5 g) の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール (5 ml) を滴下した。3時間撹

拌後反応液に水 (15 ml) を加え、減圧下濃縮した。残留物をクロロホルム-1N塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出 (2回) し、先の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりβ-リノール誘導体 (1.17 g) を得た。β-リノール誘導体 (0.66 g) の無水ジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.13 ml) を加え次いでピリジン-二酸化イオウ (1.29 g) の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。30分間撹拌後反応溶液を氷水にあげ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル層を10%-クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 (0.56 g) を得た。油状物質。

【0093】NMR (δ, CDCl₃): 9.48-9.59 (m, 1H), 7.22-7.45 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10-4.55 (m, 3H), 3.53-3.72 (m, 2H), 2.52-3.66 (m, 3H), 1.60-2.35 (m, 8H)

Rf R₀ 0.19

R₂ 0.23

実施例 60 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルチアゾリジ

実施例 34 で得られた化合物 (0.30 g) を用いて、

実施例 59 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl₃): 9.45 (s, 1H), 7.23-7.44 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.93-5.02 (m, 1H), 4.52-4.75 (m, 2H), 4.10-4.37 (m, 2H), 3.12-3.40 (m, 2H), 2.59-3.00 (m, 3H), 1.45-1.94 (m, 4H)

Rf R₀ 0.20

R₂ 0.36

10 実施例 61 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゼチジン

実施例 35 で得られた化合物 (0.70 g) を用いて、実施例 59 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.33 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl₃): 9.70-9.85 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.50-5.05 (m, 1H), 3.85-4.35 (m, 4H), 2.20-3.60 (m, 5H), 1.55-1.95 (m, 4H)

Rf R₀ 0.12

R₂ 0.10

実施例 62 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)- (1)-メチオニン-β-ペリジン-アミド

参考例 41 で得られた化合物 (3.945 g) のクロロホルム溶液を塩水で-10°Cに冷却し、撹拌下トリエチルアミン (1.4 ml) 次いでクロロ酢酸エチル (0.966 ml) を加えた。15分間撹拌後β-ペリジン (0.989 ml) を加え、-10°Cで30分間撹拌後、室温に戻してさらに90分間撹拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5% NaHCO₃水溶液、飽和食塩水、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.81 g) を得た。

【0094】融点 (°C): 118.9~120.6

NMR (δ, CDCl₃): 7.25-7.42 (m, 5H), 6.65 (d, 7.7Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.00-5.13 (m, 1H), 4.10-4.33 (m, 2H), 3.35-3.61 (m, 4H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.38-2.61 (m, 2H), 2.31 (t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.45-2.08 (m, 12H)

40 Rf R₀ 0.22

R₂ 0.29

実施例 63 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)- (1)-メチオニン-β-ペリジン-アミド

参考例 41 で得られた化合物 (3.95 g) と、ピロリジン (0.711 g) を用いて、実施例 62 に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.18 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.25-7.42 (m, 5H), 6.50-6.63 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.00-5.13 (m, 1H), 4.10-4.33 (m, 2H), 3.35-3.61 (m, 4H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.38-2.61 (m, 2H), 2.31 (t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.45-2.08 (m, 12H)

Rf R₀ 0.22

R₂ 0.29

実施例 64 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルチアゾリジ

実施例 34 で得られた化合物 (0.30 g) を用いて、

12(s, 2H), 4.80-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

Rf R₁ 0.10

R₂ 0.15

実施例64 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-チアゾリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、チアゾリジン(0.892g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.88-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.32

実施例65 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(2.50g)と、参考例36で得られた化合物(1.62g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.6Hz, 3H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.24

実施例66 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-チアゾリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(0.782g)と、参考例37で得られた化合物(0.56g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.43-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R₁ 0.17

R₂ 0.39

実施例67 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β- 50

ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、ピロリジン(0.30g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.58-2.38(m, 12H)

Rf R₁ 0.05

R₂ 0.07

実施例68 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-チアゾリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、チアゾリジン(0.371g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23g)

融点(℃): 油状

20 NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.84(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.16

実施例69 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-ピロリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、ピロリジン(0.361g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 5H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 5H)

Rf R₁ 0.09

R₂ 0.18

実施例70 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-チアゾリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.32

実施例71 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-

ペリジン-4-カルボニル}-1-アミノシクロヘキサ
ンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、ピロリ
ジン(0.361g)を用いて、実施例55に準ずる方
法で標記化合物を得た。(1.04g)

融点(℃): 187.9~189.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.60(s, 1H), 5.13(s,
2H), 4.08-4.37(m, 2H), 3.28-3.65(m, 4H), 2.71-2.97
(s, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.21-2.10(m, 18H)

R_f R₀ 0.05

R₀ 0.11

実施例72 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ
ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ
ンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、チアゾ
リジン(0.446g)を用いて、実施例55に準ずる
方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃): 184.1~187.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.13(s,
2H), 4.57(s, 2H), 4.09-4.35(m, 2H), 3.84(t, 6.3Hz, 2
H), 2.93(t, 6.3Hz, 2H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.35(t, 11.
4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.23-2.08(m, 14H)

R_f R₀ 0.14

R₀ 0.29

実施例73 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ
ペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-ピロリ
ジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、ピロ
リジン(0.074g)を用いて、実施例55に準ずる
方法で標記化合物を得た。(0.34g)

融点(℃): 167.9~169.1

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.44(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.09-4.
30(m, 2H), 3.55(t, 6.8Hz, 4H), 2.74-2.92(m, 2H), 2.25
(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.04(m, 14H)

R_f R₀ 0.07

R₀ 0.09

実施例74 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ
ペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-チアゾ
リジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、チア
ゾリジン(0.100g)を用いて、実施例55に準ず
る方法で標記化合物を得た。(0.14g)

融点(℃): 142.1~144.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.27-7.41(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.12(s,
1H), 4.10-4.31(m, 2H), 3.87(t, 6.3Hz, 2H), 3.01(t, 6.3
Hz, 2H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.26(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H),
1.51-1.91(m, 10H)

R_f R₀ 0.09

R₀ 0.15

実施例75 N-(1-(N-ベンジルカルバモイ 50

ル)-ピペリジン-4-カルボニル]- (L)-プロリン
-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.28
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.21-7.39(m, 5H), 4.70-5.02(m, 1H), 4.
64(dd, 8.1Hz, 3.9Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.04-4.15(m, 2
H), 3.30-3.95(m, 6H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.51-2.65(m,
1H), 1.67-2.36(m, 12H)

R_f R₀ 0.03

R₀ 0.01

実施例76 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)
-ピペリジン-4-カルボニル]- (L)-プロリン-
ピロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(3.24g)と、参考例
38で得られた化合物(2.10g)を用いて、実施例
55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.25g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.13-7.35(m, 5H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.
30-3.92(m, 7H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.50-2.79(m, 3H),
1.55-2.35(m, 12H)

R_f R₀ 0.08

R₀ 0.06

実施例77 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4
-カルボニル)- (L)-プロリン-ピロリジン-アミ
ド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.63(d, 15.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H),
7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 4.62-4.70(dd,
8.1Hz, 3.8Hz, 1H), 3.95-4.80(m, 2H), 3.31-3.86(m, 6H),
2.75-3.30(m, 2H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.69-2.37(m, 12
H)

R_f R₀ 0.04

R₀ 0.02

実施例78 N-(1-(N-ベンジルーカルバモイ
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシク
ロヘキサカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例47で得られた化合物(1.89g)と、ピロリ
ジン(0.353g)を用いて、実施例55に準ずる方
法で標記化合物を得た。(1.99g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.21-7.40(m, 5H), 5.70(s, 1H), 4.78-4.
95(m, 2H), 4.42(d, 4.4Hz, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.30-
3.61(m, 4H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.35(t, 11.5Hz, 3.8Hz,

1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.03

R_z 0.02

実施例 79 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例 48 で得られた化合物 (1.95 g) と、ピロリジン (0.368 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.35 g)

融点 (°C): 215.1 ~ 218.8

NMR (δ, CDCl₃): 7.65(d, 15.5Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.59-4.85(m, 1H), 4.02-4.35(m, 1H), 2.60-3.65(m, 6H), 2.47(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20-2.11(m, 18H)

Rf R 0.04

R_z 0.03

実施例 80 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例 49 で得られた化合物 (1.38 g) と、ピロリジン (0.257 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50 g)

融点 (°C): 173.8 ~ 174.6

NMR (δ, CDCl₃): 7.14-7.35(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 3.25-3.68(m, 4H), 2.66-3.07(m, 3H), 2.51-2.78(m, 3H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.06

R_z 0.05

実施例 81 N-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 9 で得られた化合物 (1.17 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.00 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.30-7.48(m, 5H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-4.85(m, 1H), 3.55-3.97(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.70-3.15(m, 2H), 2.43(t, 11.0Hz, 4.1Hz, 1H), 1.55-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.07

R_z 0.09

実施例 82 N-(1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 20 で得られた化合物 (1.24 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.20-7.42(m, 5H), 6.22-6.36(m, 1H), 4.59(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.67(m, 1H), 3.83-3.96(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.32-3.55(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.60-2.78(m, 1H), 2.32(t, 11.2Hz, 3.7Hz, 1H), 1.38-2.07(m, 9H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H), 0.89(dd, 6.7Hz, 2.9Hz, 3H)

Rf R 0.05

R_z 0.07

実施例 83 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 18 で得られた化合物 (1.44 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.07-7.28(m, 5H), 6.24(d, 8.7Hz, 1H), 4.51(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.45-4.61(m, 1H), 3.69-3.83(m, 1H), 3.28-3.69(m, 4H), 2.78-2.98(m, 3H), 2.43-2.69(m, 3H), 2.28(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.37-2.02(m, 9H), 0.88(d, 6.8Hz, 3H), 0.83(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.05

R_z 0.07

実施例 84 N-(1-(4-フェニルブチリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 21 で得られた化合物 (1.38 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.60 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl₃): 7.15-7.35(m, 5H), 6.31(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.53-4.66(m, 1H), 3.58-3.85(m, 2H), 3.36-3.56(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.68(t, 7.4Hz, 2H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.32(t, 7.4Hz, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.55-2.10(m, 11H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.06

R_z 0.09

実施例 85 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 19 で得られた化合物 (1.43 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.64(d, 15.5Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.40(d, 8.9Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.00-4.79(m, 2H), 3.36-3.77(m, 4H), 2.61-3.35(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 4.0Hz,

103

1H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.07

実施例86 N-(1-(2-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例22で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.88
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.96(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H),
7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1
H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.5
0-5.78(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.
35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.
45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.
8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.09

実施例87 N-(1-(3-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例23で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.57(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-
7.40(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H),
4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25
(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.3
5(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1
H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8H
z, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.09

実施例88 N-(1-(4-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例24で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.95
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.59(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H),
7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz,
1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.0
1-4.25(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.36-3.58(m, 3H), 2.50

104

64-3.32(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10
(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₂ 0.05

R₂ 0.08

実施例89 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.70
g)

融点(℃): 192.8 ~ 193.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H),
4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2
H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m,
2H), 2.32(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.
96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.03

R₂ 0.02

20 実施例90 N-(1-(N-フェニルカルバモイ
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン
-ピロリジン-アミド

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、参考例
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.
45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1
H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.58(m,
3H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.
62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₂ 0.02

R₂ 0.06

実施例91 N-(1-(N-2-クロロフェニル
カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(
L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例25で得られた化合物(1.41g)と、参考例
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0
Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d
t, 1.5Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9H
z, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.3
7-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(t, 11.1Hz, 4.0H
z, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d,
6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

105

R₁ 0.11

実施例92 N-〔1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例26で得られた化合物(1.41g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86g)

融点(℃): 200.1~202.4

NMR(δ, CDCl₃): 7.46(t, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30(m, 2H), 6.99(dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.39(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.60-3.73(m, 1H), 3.35-3.55(m, 3H), 2.86-3.02(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.03

R₂ 0.09

実施例93 N-〔1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例27で得られた化合物(1.41g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.08g)

融点(℃): 215.3~218.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.20-7.35(m, 5H), 6.55(s, 1H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15(m, 2H), 3.62-3.73(m, 1H), 3.37-3.55(m, 3H), 2.87-3.02(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.03

R₂ 0.06

実施例94 N-〔1-(1-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例28で得られた化合物(1.42g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.89g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.74-7.95(m, 3H), 7.33-7.64(m, 4H), 6.30-6.48(m, 1H), 1.83-1.99(m, 1H), 1.55-1.67(m, 1H), 3.60-3.76(m, 1H), 3.34-3.60(m, 4H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.34-2.50(m, 1H), 1.50-2.13(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.08

R₂ 0.09

実施例95 N-〔1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

106

参考例29で得られた化合物(1.42g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.80g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.82-7.95(m, 4H), 7.45-7.58(m, 3H), 6.36(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00(m, 1H), 3.60-4.15(m, 2H), 3.35-3.60(m, 3H), 2.80-3.20(m, 1H), 2.38-2.52(m, 1H), 1.10-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.08

R₂ 0.10

実施例96 N-〔(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル〕メチルカルバミン酸ピロリジンアミド

参考例46で得られた化合物(2.57g)の酢酸エチル(15ml)溶液にNa₂CO₃(1.59g)の水溶液(15ml)を加えた。塩水で-10℃に冷却し、攪拌しながらクロロ炭酸フェニル(1.88ml)を加え、さらに1時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結晶(1.0g)のクロロホルム溶液に、氷冷攪拌下ピロリジン(0.426ml)を加えた。一夜攪拌後、さらにピロリジン(0.426ml)を加え、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物(0.737g)を得た。

【0095】融点(℃): 137.4~138.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.27-7.43(m, 5H), 5.15-5.37(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.08(m, 2H), 3.25-3.70(m, 12H), 1.80-2.00(m, 1H)

Rf R 0.06

R₂ 0.06

実施例97 N-〔1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.76g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.3Hz, 2H), 6.25(d, 8.8Hz, 1H), 4.58(dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.82(m, 3H), 3.32-3.53(m, 3H), 2.44(s, 3H), 2.25-2.45

(m, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H), 0.86(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.18

R₂ 0.25

実施例98 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例32で得られた化合物(1.79g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.9g)

融点(℃): 108.7~109.5

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

Rf R: 0.05

R₂ 0.07

実施例99 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例33で得られた化合物(1.98g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.7g)

融点(℃): 151.1~152.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10(t, J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) Rf R: 0.10

R₂ 0.13

実施例100 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例32で得られた化合物(0.359g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.4g)

融点(℃): 59.3~61.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.45(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-2.90(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

Rf R: 0.10

R₂ 0.11

実施例101 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例33で得られた化合物(0.397g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.3g)

融点(℃): 61.3~65.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.98(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.55-2.05(m, 1H)

Rf R: 0.18

R₂ 0.22

実施例102 E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(1.1g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.74g)

収率

融点(℃): 149.7~151.1

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.45(m, 6H), 7.24-(d, J=13.8Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.85-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.10

実施例103 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例35で得られた化合物(845mg)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷撹拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.23g)を少量ずつ加えた。30分間撹拌後参考例30で得られた化合物(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た(0.28g)。

[0096] 収率

融点(℃): 油状

30 NMR(δ, CDCl₃): 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.05

実施例104 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(1.53g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 2.63(t, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.10(m, 8H)

Rf R: 0.07

R₂ 0.10

50 実施例105 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル

109

ル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(2.3g)と、参考例35で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例103に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=13Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4Hz), 3.18(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3H, 2.1H), 2.58(tt, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 5H)

Rf R₀ 0.08

R₀ 0.07

実施例106 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジンアミド

参考例36で得られた化合物(0.85g)及び参考例30で得られた化合物(1.101g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。

(0.097) 収率

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(dd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 11H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₀ 0.11

R₀ 0.17

実施例107 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-2.38(m, 14H)

Rf R₀ 0.14

R₀ 0.19

実施例108 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-

110

ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオゾリンメチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.31(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

Rf R₀ 0.15

R₀ 0.43

実施例109 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例39で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたブコリール誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.20(m, 10H)

Rf R₀ 0.11

R₀ 0.22

実施例110 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例40で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオブロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.48(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.60(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.34(dd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.50-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R₀ 0.10

R₀ 0.32

実施例111 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例42で得られた化合物(2.38g)と、L-プ

ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.22 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.07-4.35 (m, 2H), 3.48-3.95 (m, 4H), 2.72-2.95 (m, 2H), 2.49-2.65 (m, 1H), 1.40-2.32 (m, 12H)

Rf R: 0.07

R₂: 0.07

実施例 112 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 2 で得られた化合物 (2.31 g) と、L-チオプロリノール (0.802 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.82 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.45-9.60 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.33-5.45 (m, 4H), 4.05-4.33 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 2H), 2.70-3.53 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 1H), 1.50-2.45 (m, 8H)

Rf R: 0.06

R₂: 0.11

実施例 113 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (3.33 g) と、L-プロリノール (0.809 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.57 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (t, 7.3Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 3H), 4.07-4.34 (m, 2H), 3.50-3.98 (m, 2H), 3.12-3.45 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 1H), 1.50-2.28 (m, 8H)

Rf R: 0.08

R₂: 0.16

実施例 114 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (4.40 g) と、L-チオプロリノール (1.46 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.50 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.45-9.58 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.10-5.50 (m, 6H), 2.50-3.60 (m, 7H), 1.45-2.10 (m, 4H)

Rf R: 0.10

R₂: 0.29

実施例 115 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-アミノシクロヘキサンカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 4 で得られた化合物 (2.45 g) と、L-プロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.137 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.48 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 2H), 3.42-3.67 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.36 (dd, 11.5Hz, 3.7Hz, 1H), 1.20-2.20 (m, 18H)

Rf R: 0.10

R₂: 0.18

実施例 116 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (4.76 g) と、参考例 4 0 で得られた化合物 (4.37 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.51 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.44-7.67 (m, 3H), 6.11-6.29 (m, 1H), 4.30-5.08 (m, 5H), 3.60-4.20 (m, 1H), 2.80-3.50 (m, 4H), 2.30-2.53 (m, 1H), 1.40-2.70 (m, 5H), 1.07 (d, 6.8Hz, 3H), 0.98 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂: 0.15

実施例 117 (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

実施例 11 で得られた化合物 (1.45 g) を参考例 7 に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸と L-プロリノール (0.361 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.52 (d, 1.6Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 5.15 (s, 3H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 9H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.05 (d, 6.7Hz, 3H), 0.96 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.09

R₂: 0.18

113

実施例118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホル
ミルピロリジン-アミド

参考例50で得られた化合物(3g)とL-プロリノール
(0.946g)を用いて、実施例62に準ずる方法
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導
体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得
た。(1.1g)

融点(℃): 油状

SMR(δ , CDCl₃): 9.49(d, J=3Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H),
5.14(s, 2H), 4.40-4.45(m, 1H), 3.45-3.70(m, 10H), 3.5
0-3.90(m, 4H), 1.90-2.15(m, 4H)

R_f R 0.09

R₀ 0.08

実施例119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-
ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホル
ミルピロリジン-アミド

参考例51で得られた化合物(1.7g)と、L-プロ
リノール(0.606g)を用いて、実施例62に準ず
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール
誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合
物を得た。(0.5g)

融点(℃): 油状

SMR(δ , CDCl₃): 9.49(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.13(s,
2H), 4.30-4.45(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.57-3.75(m, 2H),
3.12(t, J=12H, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 6

114

H), 1.57-1.71(m, 2H)

R_f R₀ 0.12

R₀ 0.12

実施例120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測
定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴
(芳本忠および鶴大典, 蛋白質核酸酵素, 29, 127
~133 (1984)の方法を一部改良して測定した。
即ち、250mM/miprolinエンドペプチダーゼ溶
液50 μ l、被験薬溶液(10%DMSO)25 μ l、
精製水25 μ l及び200mMリン酸緩衝液(pH7.
0)350 μ lを含む混合液を37℃で3分間加温し
た。反応は2.5mM Z-Gly-Pro-pNA溶
液(40%Dioxan)50 μ lを加えて開始し、3
7℃で正確に10分間反応した後、10%トリトンX-
100を含む酢酸緩衝液(pH4.0)500 μ lを加
えて反応を停止し、410nmでの吸光度(a)を測定
した。

【0098】同時に被験薬溶液の代わりに10%DMS
O溶液のみを用いた盲検の吸光度(b)を測定し、プロ
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5
0%阻害に必要な量(IC₅₀)を求めた。

【0099】 $[(b-a)/b] \times 100$

【0100】

【表1】

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
3	6.0	57	0.12	89	0.55
8	13.0	58	0.10	94	0.075
13	8.3	69	0.25	95	0.0069
20	5.3	70	0.14	107	0.0039
22	4.6	71	0.93	108	0.0020
26	8.5	72	3.50	109	0.00054
29	4.6	75	0.60	110	0.00007
40	3.5	76	0.26	111	0.0011
41	6.1	77	0.24	112	0.0039
53	6.5	79	1.10	113	0.0012
61	0.57	80	2.70	114	0.0015
64	0.59	85	0.24	115	0.0005
65	0.056	85	0.17	117	0.0017
86	0.062	86	0.033	118	0.0057
		115	0.000192	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 69/74	Z	9279-4H		
69/757	Z	9279-4H		
271/38		6917-4H		
317/24		8217-4H		
317/11		8217-4H		
C 0 7 D 205/01		7019-4C		
207/16		7019-4C		
207/18		7019-4C		
211/60		9165-4C		
211/62		9165-4C		
211/96		9165-4C		
223/06		6701-4C		
225/02		6701-4C		
243/04		7180-4C		
401/06		8829-4C		
413/06		8829-4C		
417/06		9051-4C		
A 6 1 K 31/16		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/185		8413-4C		
31/19		8413-4C		
31/195	A E D	8413-4C		
31/215		8413-4C		
31/22		8413-4C		
31/235		8413-4C		
31/255		8413-4C		
31/395		7475-4C		
31/40		7475-4C		

(72) 発明者 関根 安男
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 柴田 昌裕
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 稲葉 二郎
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 高崎 和彦
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内